(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7391027号
(P7391027)

(45)発行日　令和5年12月4日(2023.12.4)

(24)登録日　令和5年11月24日(2023.11.24)

(51)国際特許分類

		FI		
A61K 39/395 (2006.01)		A61K	39/395	UZNA
A61P 35/00 (2006.01)		A61P	35/00	
A61P 43/00 (2006.01)		A61P	43/00	121
A61P 37/04 (2006.01)		A61P	37/04	
C07K 16/28 (2006.01)		C07K	16/28	

請求項の数　46　（全145頁）

(21)出願番号　特願2020-544763(P2020-544763)
(86)(22)出願日　平成31年2月26日(2019.2.26)
(65)公表番号　特表2021-514969(P2021-514969A)
(43)公表日　令和3年6月17日(2021.6.17)
(86)国際出願番号　PCT/US2019/019603
(87)国際公開番号　WO2019/165434
(87)国際公開日　令和1年8月29日(2019.8.29)
審査請求日　令和4年2月24日(2022.2.24)
(31)優先権主張番号　62/635,484
(32)優先日　平成30年2月26日(2018.2.26)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/807,469
(32)優先日　平成31年2月19日(2019.2.19)
最終頁に続く

(73)特許権者　509012625
ジェネンテック， インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウス サンフランシスコ ディーエヌエー ウェイ 1
(74)代理人　110002077
園田・小林弁理士法人
(72)発明者　メン， レイモンド ディー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080－4990， サウス サンフランシスコ， ディーエヌエー ウェイ 1
(72)発明者　ケリー， ショーン キース
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080－4990， サウス サンフランシスコ， ディーエヌエー ウェイ 1
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　抗ＴＩＧＩＴ及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体による治療のための投薬

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

チラゴルマブを含む、肺癌に罹患している対象を治療するための医薬であって、
アテゾリズマブとの組み合わせで、同時にまたは別々に対象に投与され、
チラゴルマブが、１回以上の投薬サイクルで、３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与され、
アテゾリズマブが、１回以上の投薬サイクルで、３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与される、医薬。

【請求項２】

アテゾリズマブを含む、肺癌に罹患している対象を治療するための医薬であって、
チラゴルマブとの組み合わせで、同時にまたは別々に対象に投与され、
アテゾリズマブが、１回以上の投薬サイクルで、３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与され、
チラゴルマブが、１回以上の投薬サイクルで、３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与される、医薬。

【請求項３】

アテゾリズマブ及びチラゴルマブを含む、肺癌に罹患している対象を治療するための医薬であって、
チラゴルマブ及びアテゾリズマブは、組み合わせで、同時にまたは別々に対象に投与され、
１回以上の投薬サイクルで、チラゴルマブが３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で、ア

テゾリズマブが３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与される、医薬。
【請求項４】
１回以上の投薬サイクルのそれぞれの長さが２１日間である、かつ／または
チラゴルマブ及びアテゾリズマブが、１回以上の投薬サイクルのそれぞれの約１日目に対象に投与される、
請求項１～３のいずれか一項に記載の医薬。
【請求項５】
チラゴルマブが、アテゾリズマブの前に、対象に投与される、請求項１～４のいずれか一項に記載の医薬。
【請求項６】
チラゴルマブの投与後に第１の観察期間があり、アテゾリズマブの投与後に第２の観察期間がある、請求項５に記載の医薬。
【請求項７】
第１の観察期間及び第２の観察期間の長さがそれぞれ、約３０分間～約６０分間である、請求項６に記載の医薬。
【請求項８】
アテゾリズマブが、チラゴルマブの前に、対象に投与される、請求項１～４のいずれか一項に記載の医薬。
【請求項９】
アテゾリズマブの投与後に第１の観察期間があり、チラゴルマブの投与後に第２の観察期間がある、請求項８に記載の医薬。
【請求項１０】
第１の観察期間及び第２の観察期間の長さがそれぞれ、約３０分間～約６０分間である、請求項９に記載の医薬。
【請求項１１】
チラゴルマブ及びアテゾリズマブが、同時に投与される、請求項１～４のいずれか一項に記載の医薬。
【請求項１２】
チラゴルマブ及びアテゾリズマブが、対象に静脈内投与される、または
チラゴルマブ及びアテゾリズマブが、６０±１０分間にわたる静脈内注入によって対象に投与される、
請求項１～１１のいずれか一項に記載の医薬。
【請求項１３】
６０±１５分間にわたる静脈内注入によってアテゾリズマブが対象に投与される、請求項１２に記載の医薬。
【請求項１４】
対象から採取した腫瘍試料が、検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている、請求項１～１３のいずれか一項に記載の医薬。
【請求項１５】
検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルが、検出可能なＰＤ－Ｌ１タンパク質発現レベルである、請求項１４に記載の医薬。
【請求項１６】
検出可能なＰＤ－Ｌ１タンパク質発現レベルが、免疫組織化学（ＩＨＣ）アッセイによって測定されている、請求項１５に記載の医薬。
【請求項１７】
ＩＨＣアッセイにおいて、抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３、ＳＰ１４２、ＳＰ２６３、または２８－８を使用する、
請求項１６に記載の医薬。
【請求項１８】
ＩＨＣアッセイにおいて、抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用する、請求項１７に記載の

医薬。
【請求項１９】
腫瘍試料が、１％以上の腫瘍細胞陽性率（ＴＰＳ）を有すると判定されている、
腫瘍試料が、１％以上かつ５０％未満のＴＰＳを有すると判定されている、または
腫瘍試料が、５０％以上のＴＰＳを有すると判定されている、
請求項１８に記載の医薬。
【請求項２０】
ＩＨＣアッセイにおいて、抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用する、請求項１７に記載の医薬。
【請求項２１】
腫瘍試料が、腫瘍試料中の腫瘍細胞の１％以上において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている、
腫瘍試料が、腫瘍試料中の腫瘍細胞の１％以上かつ５％未満において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている、
腫瘍試料が、腫瘍試料中の腫瘍細胞の５％以上かつ５０％未満において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている、または
腫瘍試料が、腫瘍試料中の腫瘍細胞の５０％以上において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている、
請求項２０に記載の医薬。
【請求項２２】
腫瘍試料が、腫瘍試料の１％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている、
腫瘍試料が、腫瘍試料の１％以上かつ５％未満を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている、
腫瘍試料が、腫瘍試料の５％以上かつ１０％未満を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている、
腫瘍試料が、腫瘍試料の１０％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている、
請求項２０または２１に記載の医薬。
【請求項２３】
検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルが、検出可能なＰＤ－Ｌ１核酸発現レベルである、請求項１４に記載の医薬。
【請求項２４】
検出可能なＰＤ－Ｌ１核酸発現レベルが、ＲＮＡ－ｓｅｑ、ＲＴ－ｑＰＣＲ、ｑＰＣＲ、マルチプレックスｑＰＣＲもしくはＲＴ－ｑＰＣＲ、マイクロアレイ分析、ＳＡＧＥ、ＭａｓｓＡＲＲＡＹ技術、ＩＳＨ、またはそれらの組み合わせにより測定されている、請求項２３に記載の医薬。
【請求項２５】
肺癌が、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）である、請求項１～２４のいずれか一項に記載の医薬。
【請求項２６】
ＮＳＣＬＣが、扁平上皮ＮＳＣＬＣ、または非扁平上皮ＮＳＣＬＣである、請求項２５に記載の医薬。
【請求項２７】
ＮＳＣＬＣが、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣである、請求項２５または２６に記載の医薬。
【請求項２８】
ＮＳＣＬＣが、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣである、請求項２７に記載の医薬。
【請求項２９】
ＮＳＣＬＣが、再発性または転移性ＮＳＣＬＣである、請求項２５または２６に記載の

医薬。
【請求項３０】
ＮＳＣＬＣが、ＩＶ期ＮＳＣＬＣである、請求項２９に記載の医薬。
【請求項３１】
対象が、ＩＶ期ＮＳＣＬＣを以前に治療されていない、請求項２９または３０に記載の医薬。
【請求項３２】
対象が、増感性上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）遺伝子変異または未分化リンパ腫キナーゼ（ＡＬＫ）遺伝子再構成を有していない、
対象が、ＮＳＣＬＣの肺リンパ上皮腫様癌サブタイプを有していない、かつ／または
対象が、活動性エプスタイン・バーウイルス（ＥＢＶ）感染症または既知のもしくは疑われる慢性活動性ＥＢＶ感染症に罹患していない、
請求項１～３１のいずれか一項に記載の医薬。
【請求項３３】
チラゴルマブを含む、ＮＳＣＬＣに罹患している対象を治療するための医薬であって、
アテゾリズマブとの組み合わせで、同時にまたは別々に対象に投与され、
チラゴルマブが、１回以上の投薬サイクルで、３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与され、
アテゾリズマブが、１回以上の投薬サイクルで、３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与される、医薬。
【請求項３４】
アテゾリズマブを含む、ＮＳＣＬＣに罹患している対象を治療するための医薬であって、
チラゴルマブとの組み合わせで、同時にまたは別々に対象に投与され、
アテゾリズマブが、１回以上の投薬サイクルで、３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与され、
チラゴルマブが、１回以上の投薬サイクルで、３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与される、医薬。
【請求項３５】
アテゾリズマブ及びチラゴルマブを含む、ＮＳＣＬＣに罹患している対象を治療するための医薬であって、
チラゴルマブ及びアテゾリズマブが、組み合わせで、同時にまたは別々に対象に投与され、
１回以上の投薬サイクルで、チラゴルマブが、３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与され、アテゾリズマブが、３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与される、医薬。
【請求項３６】
チラゴルマブを含む、ＮＳＣＬＣに罹患している対象を治療するための医薬であって、
アテゾリズマブとの組み合わせで、同時にまたは別々に対象に投与され、
（ａ）抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用するＩＨＣアッセイによって対象から取得された腫瘍試料中のＰＤ－Ｌ１のタンパク質発現レベルが検出され、そこからＴＰＳが決定され；
（ｂ）対象は、１％以上かつ５０％未満であると判定されているＴＰＳに基づいて、３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与するチラゴルマブ及び３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与するアテゾリズマブの１回以上の投薬サイクルを含む療法からベネフィットを受ける可能性が高い対象として識別されている、医薬。
【請求項３７】
アテゾリズマブを含む、ＮＳＣＬＣに罹患している対象を治療するための医薬であって、
チラゴルマブとの組み合わせで、同時にまたは別々に対象に投与され、
（ａ）抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用するＩＨＣアッセイによって対象から取得された腫瘍試料中のＰＤ－Ｌ１のタンパク質発現レベルが検出され、そこからＴＰＳが決定され；
（ｂ）対象は、１％以上かつ５０％未満であると判定されているＴＰＳに基づいて、３

週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与するチラゴルマブ及び３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与するアテゾリズマブの１回以上の投薬サイクルを含む療法からベネフィットを受ける可能性が高い対象として識別されている、医薬。

【請求項３８】

アテゾリズマブ及びチラゴルマブを含む、ＮＳＣＬＣに罹患している対象を治療するための医薬であって、

チラゴルマブ及びアテゾリズマブが、組み合わせで、同時にまたは別々に対象に投与され、

（ａ）抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用するＩＨＣアッセイによって対象から取得された腫瘍試料中のＰＤ－Ｌ１のタンパク質発現レベルが検出され、そこからＴＰＳが決定され；

（ｂ）対象は、１％以上かつ５０％未満であると判定されているＴＰＳに基づいて、３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与するチラゴルマブ及び３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与するアテゾリズマブの１回以上の投薬サイクルを含む療法からベネフィットを受ける可能性が高い対象として識別されている、医薬。

【請求項３９】

チラゴルマブを含む、ＮＳＣＬＣに罹患している対象を治療するための医薬であって、

アテゾリズマブとの組み合わせで、同時にまたは別々に対象に投与され、

（ａ）抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用するＩＨＣアッセイによって対象から取得された腫瘍試料中のＰＤ－Ｌ１のタンパク質発現レベルが検出され、そこからＴＰＳが決定され；

（ｂ）対象は、５０％以上であると判定されているＴＰＳに基づいて、３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与するチラゴルマブ及び３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与するアテゾリズマブの１回以上の投薬サイクルを含む療法からベネフィットを受ける可能性が高い対象として識別されている、医薬。

【請求項４０】

アテゾリズマブを含む、ＮＳＣＬＣに罹患している対象を治療するための医薬であって、

チラゴルマブとの組み合わせで、同時にまたは別々に対象に投与され、

（ａ）抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用するＩＨＣアッセイによって対象から取得された腫瘍試料中のＰＤ－Ｌ１のタンパク質発現レベルが検出され、そこからＴＰＳが決定され；

（ｂ）対象は、５０％以上であると判定されているＴＰＳに基づいて、３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与するチラゴルマブ及び３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与するアテゾリズマブの１回以上の投薬サイクルを含む療法からベネフィットを受ける可能性が高い対象として識別されている、医薬。

【請求項４１】

アテゾリズマブ及びチラゴルマブを含む、ＮＳＣＬＣに罹患している対象を治療するための医薬であって、

チラゴルマブ及びアテゾリズマブが、組み合わせで、同時にまたは別々に対象に投与され、

（ａ）抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用するＩＨＣアッセイによって対象から取得された腫瘍試料中のＰＤ－Ｌ１のタンパク質発現レベルが検出され、そこからＴＰＳが決定され；

（ｂ）対象は、５０％以上であると判定されているＴＰＳに基づいて、３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与するチラゴルマブ及び３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与するアテゾリズマブの１回以上の投薬サイクルを含む療法からベネフィットを受ける可能性が高い対象として識別されている、医薬。

【請求項４２】

ＮＳＣＬＣに罹患している対象に対する療法の選択方法であって、方法が：

（ａ）抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用するＩＨＣアッセイにより、対象由来の腫瘍試料からＴＰＳが決定され；及び

（ｂ）１％以上かつ５０％未満であると判定されているＴＰＳに基づいて、対象に対し

て、３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与するチラゴルマブ及び３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与するアテゾリズマブの１回以上の投薬サイクルを含む療法が選択されることを含む、選択方法。

【請求項４３】

ＮＳＣＬＣに罹患している対象に対する療法の選択方法であって、方法が：

（ａ）抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用するＩＨＣアッセイにより、対象由来の腫瘍試料からＴＰＳが決定され；及び

（ｂ）５０％以上であると判定されているＴＰＳに基づいて、対象に対して、３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与するチラゴルマブ及び３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与するアテゾリズマブの１回以上の投薬サイクルを含む療法が選択されることを含む、選択方法。

【請求項４４】

ＮＳＣＬＣに罹患している対象に対する療法の選択方法であって、方法が：

（ａ）対象由来の試料の上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）遺伝子及び未分化リンパ腫キナーゼ（ＡＬＫ）遺伝子の変異状態を検出し、増感性ＥＧＦＲ遺伝子変異またはＡＬＫ遺伝子再構成がないことを検出し；及び

（ｂ）対象に増感性ＥＧＦＲ遺伝子変異またはＡＬＫ遺伝子再構成がないことに基づいて、対象に対して、３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与するチラゴルマブ及び３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与するアテゾリズマブの１回以上の投薬サイクルを含む療法が選択されることを含む、選択方法。

【請求項４５】

ＮＳＣＬＣに罹患している対象に対する療法の選択方法であって、方法が：

（ａ）対象由来の腫瘍試料を生検し、肺リンパ上皮腫様癌以外のＮＳＣＬＣのサブタイプを検出し；及び

（ｂ）対象にＮＳＣＬＣの肺リンパ上皮腫様癌サブタイプがないことに基づいて、対象に対して、３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与するチラゴルマブ及び３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与するアテゾリズマブの１回以上の投薬サイクルを含む療法が選択されることを含む、選択方法。

【請求項４６】

チラゴルマブ、アテゾリズマブ、ならびに請求項１～４１のいずれか一項に説明された投与に従って、肺癌に罹患している対象にチラゴルマブ及びアテゾリズマブを投与するための指示書を含む添付文書を備えた、キット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

配列表

本出願は、ＡＳＣＩＩ形式で電子的に提出された配列表を含み、その全体が参照により本明細書に援用される。２０１９年２月２５日に作成された前記ＡＳＣＩＩコピーは、５０４７４－１８３ＷＯ４＿Ｓｅｑｕｅｎｃｅ＿Ｌｉｓｔｉｎｇ＿０２．２５．１９＿ＳＴ２５という名称であり、２４，２０６バイトのサイズである。

【０００２】

本発明は、がん（例えば、肺癌）の治療に関する。より具体的には、本発明は、抗Ｉｇ及びＩＴＩＭドメインを有するＴ細胞免疫受容体（ＴＩＧＩＴ）アンタゴニスト抗体と抗プログラム細胞死受容体リガンド１（ＰＤ－Ｌ１）アンタゴニスト抗体の併用投与による、がん（例えば、肺癌）患者の治療に関する。

【背景技術】

【０００３】

がんは、細胞亜集団の無秩序な増殖を特徴とする。がんは、先進国における主要な死因であり、開発途上国では２番目に多い死因であり、毎年１，４００万件を超える新規のがん症例が診断され、８００万件を超えるがんによる死亡が発生している。このため、がん

治療の社会的負担は重大であり、増大し続けている。

【０００４】

特に肺癌は、世界中のがんによる死亡の主因であり続けており、２０１２年のすべての新規がんのおよそ１３％を占めている。米国では２０１７年に、肺癌の新規症例は２２２，５００人、肺癌による死亡は１５５，８７０人と推定された。非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）は、主要なサブタイプであり、全症例のおよそ８５％を占める。進行した疾患での全体的な５年生存率は２％～４％である。ＮＳＣＬＣ患者の予後不良因子として、初期診断時に疾患が進行期にあること、パフォーマンスステータスの低下、及び意図しない体重減少の履歴が挙げられる。ＮＳＣＬＣ患者の半数以上が遠隔再発と診断されており、これが生存見通しの悪化の一因となっている。

【０００５】

進行性ＮＳＣＬＣ患者の第一選択治療には改善がなされ、生存期間の延長及び疾患関連症状の軽減がもたらされたが、それにもかかわらず、ほぼすべての患者が疾患の進行を経験している。特にがん免疫療法は、病勢コントロールを長期化させ得る。第二選択治療での転移性ＮＳＣＬＣ設定では、ＰＤ－Ｌ１／ＰＤ－１遮断抗体（例えば、アテゾリズマブ、ニボルマブ、及びペンブロリズマブ）が、未選択またはＰＤ－Ｌ１選択のいずれかの進行性ＮＳＣＬＣ患者に対して臨床的に有意なベネフィットをもたらしたが；しかしながら、抗ＰＤ－Ｌ１／ＰＤ－１治療に際して、かなりの割合の患者は依然として未応答のままであるか、または進行しており、そのような治療に対するエスケープのメカニズムは未だ解明されていない。

【０００６】

したがって、当技術分野では、より好ましいベネフィット－リスク特性を達成するがん（例えば、肺癌、例えば、ＮＳＣＬＣ）の治療のための有効な免疫療法及びその投薬方法の開発に関する未だ満たされていない必要性が存在する。

【発明の概要】

【０００７】

本発明は、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）と抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）の併用投与による、がん（例えば、肺癌、例えば、ＮＳＣＬＣ、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ）（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））を有する対象の治療方法に関する。

【０００８】

第１の態様では、本発明は、１回以上の投薬サイクルで、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに約３０ｍｇ～約１２００ｍｇの固定用量で、及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を３週間ごとに約８０ｍｇ～約１６００ｍｇの固定用量で対象に投与することを含む、肺癌に罹患している対象の治療方法を特徴とする。

【０００９】

第１の態様のいくつかの実施形態では、方法は、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに約３０ｍｇ～約６００ｍｇの固定用量で対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で対象に投与することを含む。

【００１０】

第１の態様のいくつかの実施形態では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、以下の超可変領域（ＨＶＲ）を含む：ＳＮＳＡＡＷＮのアミノ酸配列（配列番号１）を有するＨＶＲ－Ｈ１配列；ＫＴＹＹＲＦＫＷＹＳＤＹＡＶＳＶＫＧのアミノ酸配列（配列番号２）を有するＨＶＲ－Ｈ２配列；ＥＳＴＴＹＤＬＬＡＧＰＦＤＹのアミノ酸配列（配列番号３）を有するＨＶＲ－Ｈ３配列；ＫＳＳＱＴＶＬＹＳＳＮＮＫＫＹＬＡのアミノ酸配列（配列番号４）を有するＨＶＲ－Ｌ１配列；ＷＡＳＴＲＥＳのアミノ酸配列（配列番号５）を有するＨＶＲ－Ｌ２配列；及びＱＱＹＹＳＴＰＦＴのアミノ酸配列（配列番号６）を有する

ＨＶＲ－Ｌ３配列。いくつかの実施形態では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、以下の軽鎖可変領域のフレームワーク領域（ＦＲ）をさらに含む：ＤＩＶＭＴＱＳＰＤＳＬＡＶＳＬＧＥＲＡＴＩＮＣのアミノ酸配列（配列番号７）を有するＦＲ－Ｌ１；ＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＮＬＬＩＹのアミノ酸配列（配列番号８）を有するＦＲ－Ｌ２；ＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＡＥＤＶＡＶＹＹＣのアミノ酸配列（配列番号９）を有するＦＲ－Ｌ３；及びＦＧＰＧＴＫＶＥＩＫのアミノ酸配列（配列番号１０）を有するＦＲ－Ｌ４。いくつかの実施形態では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、以下の重鎖可変領域ＦＲをさらに含む：X_1ＶＱＬＱＱＳＧＰＧＬＶＫＰＳＱＴＬＳＬＴＣＡＩＳＧＤＳＶＳのアミノ酸配列（配列番号１１）を有するＦＲ－Ｈ１（式中、X_1は、ＱまたはＥである）；ＷＩＲＱＳＰＳＲＧＬＥＷＬＧのアミノ酸配列（配列番号１２）を有するＦＲ－Ｈ２；ＲＩＴＩＮＰＤＴＳＫＮＱＦＳＬＱＬＮＳＶＴＰＥＤＴＡＶＦＹＣＴＲのアミノ酸配列（配列番号１３）を有するＦＲ－Ｈ３；及びＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳのアミノ酸配列（配列番号１４）を有するＦＲ－Ｈ４。いくつかの実施形態では、X_1はＱである。いくつかの実施形態では、X_1はＥである。

【００１１】

第１の態様のいくつかの実施形態では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は：（ａ）配列番号１７もしくは１８のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変（ＶＨ）ドメイン；（ｂ）配列番号１９のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変（ＶＬ）ドメイン；または（ｃ）（ａ）のＶＨドメイン及び（ｂ）のＶＬドメインを含む。

【００１２】

第１の態様のいくつかの実施形態では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、配列番号１７または１８のアミノ酸配列を有するＶＨドメイン及び配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＬドメインを含む。

【００１３】

第１の態様のいくつかの実施形態では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、ヒト抗体（例えば、モノクローナルヒト抗体）である。

【００１４】

第１の態様のいくつかの実施形態では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、全長抗体である。第１の態様のいくつかの実施形態では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、チラゴルマブである。

【００１５】

第１の態様のいくつかの実施形態では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆａｂ’－ＳＨ、Ｆｖ、単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）、及び（Ｆａｂ）$_2$フラグメントからなる群から選択されるＴＩＧＩＴに結合する抗体断片である。

【００１６】

第１の態様のいくつかの実施形態では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、ＩｇＧクラス抗体である。いくつかの実施形態では、ＩｇＧクラス抗体は、ＩｇＧ１サブクラス抗体である。

【００１７】

第１の態様のいくつかの実施形態では、方法は、抗ＰＤ－Ｌ１抗体を３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で対象に投与することを含む。

【００１８】

第１の態様のいくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体は、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）、ＹＷ２４３．５５．Ｓ７０、ＭＳＢ００１０７１８Ｃ、ＭＤＸ－１１０５、またはＭＥＤＩ４７３６である。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体はアテゾリズマブである。

【００１９】

第１の態様のいくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体は、以下のＨ

ＶＲを含む：ＧＦＴＦＳＤＳＷＩＨのアミノ酸配列（配列番号２０）を有するＨＶＲ－Ｈ１配列；ＡＷＩＳＰＹＧＧＳＴＹＹＡＤＳＶＫＧのアミノ酸配列（配列番号２１）を有するＨＶＲ－Ｈ２配列；ＲＨＷＰＧＧＦＤＹのアミノ酸配列（配列番号２２）を有するＨＶＲ－Ｈ３配列；ＲＡＳＱＤＶＳＴＡＶＡのアミノ酸配列（配列番号２３）を有するＨＶＲ－Ｌ１配列；ＳＡＳＦＬＹＳのアミノ酸配列（配列番号２４）を有するＨＶＲ－Ｌ２配列；及びＱＱＹＬＹＨＰＡＴのアミノ酸配列（配列番号２５）を有するＨＶＲ－Ｌ３配列。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体は：（ａ）配列番号２６のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変（ＶＨ）ドメイン；（ｂ）配列番号２７のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変（ＶＬ）ドメイン；または（ｃ）（ａ）のＶＨドメイン及び（ｂ）のＶＬドメインを含む。

【００２０】

第１の態様のいくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体は、配列番号２６のアミノ酸配列を有するＶＨドメイン及び配列番号２７のアミノ酸配列を有するＶＬドメインを含む。

【００２１】

第１の態様のいくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体は、モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体は、ヒト化抗体（例えば、モノクローナルヒト化抗体）である。

【００２２】

第１の態様のいくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体は、全長抗体である。

【００２３】

第１の態様のいくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体は、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆａｂ’－ＳＨ、Ｆｖ、単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）、及び（Ｆａｂ’）２フラグメントからなる群から選択される、ＰＤ－Ｌ１に結合する抗体断片である。

【００２４】

第１の態様のいくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体は、ＩｇＧクラス抗体である。いくつかの実施形態では、ＩｇＧクラス抗体は、ＩｇＧ１サブクラス抗体である。

【００２５】

第１の態様のいくつかの実施形態では、方法は、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で、及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で対象に投与することを含む。

【００２６】

第１の態様のいくつかの実施形態では、１回以上の投薬サイクルのそれぞれの長さは、２１日間である。

【００２７】

第１の態様のいくつかの実施形態では、方法は、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を、１回以上の投薬サイクルのそれぞれの約１日目に対象に投与することを含む。

【００２８】

第１の態様のいくつかの実施形態では、方法は、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体の前に抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体の投与後の第１の観察期間及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体の投与後の第２の観察期間を含む。いくつかの実施形態では、第１の観察期間及び第２の観察期間の長さはそれぞれ、約３０分間～約６０分間である。

【００２９】

第１の態様のいくつかの実施形態では、方法は、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体の前に抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態で

は、方法は、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体の投与後の第１の観察期間及び抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体の投与後の第２の観察期間を含む。いくつかの実施形態では、第１の観察期間及び第２の観察期間の長さはそれぞれ、約３０分間～約６０分間である。

【００３０】

第１の態様のいくつかの実施形態では、方法は、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体と抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を、同時に対象に投与することを含む。

【００３１】

第１の態様のいくつかの実施形態では、方法は、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体と抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を、対象に静脈内投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、６０±１０分間にわたる静脈内注入によって抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、６０±１５分間にわたる静脈内注入によって抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を対象に投与することを含む。

【００３２】

第１の態様のいくつかの実施形態では、対象から採取した腫瘍試料は、検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている。

【００３３】

第１の態様のいくつかの実施形態では、検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルは、検出可能なＰＤ－Ｌ１タンパク質発現レベルである。いくつかの実施形態では、検出可能なＰＤ－Ｌ１タンパク質発現レベルが、免疫組織化学（ＩＨＣ）アッセイによって測定されている。いくつかの実施形態では、ＩＨＣアッセイにおいて、抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３、ＳＰ１４２、ＳＰ２６３、または２８－８を使用する。

【００３４】

第１の態様のいくつかの実施形態では、ＩＨＣアッセイにおいて、抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用する。いくつかの実施形態では、腫瘍試料は、１％以上の腫瘍細胞陽性率（ＴＰＳ）を有すると判定されている。いくつかの実施形態では、ＴＰＳは、１％以上かつ５０％未満である。いくつかの実施形態では、ＴＰＳは、５０％以上である。

【００３５】

第１の態様のいくつかの実施形態では、ＩＨＣアッセイにおいて、抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用する。いくつかの実施形態では、腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の１％以上において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている。いくつかの実施形態では、腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の１％以上かつ５％未満において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている。いくつかの実施形態では、腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の５％以上かつ５０％未満において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている。いくつかの実施形態では、腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の５０％以上において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている。いくつかの実施形態では、腫瘍試料は、腫瘍試料の１％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている。いくつかの実施形態では、腫瘍試料は、腫瘍試料の１％以上５％未満を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている。いくつかの実施形態では、腫瘍試料は、腫瘍試料の５％以上１０％未満を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている。いくつかの実施形態では、腫瘍試料は、腫瘍試料の１０％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている。

【００３６】

第１の態様のいくつかの実施形態では、検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルは、検出可能なＰＤ－Ｌ１核酸発現レベルである。いくつかの実施形態では、検出可能なＰＤ－Ｌ１核酸発現レベルが、ＲＮＡ－ｓｅｑ、ＲＴ－ｑＰＣＲ、ｑＰＣＲ、マルチプレックスｑＰＣＲもしくはＲＴ－ｑＰＣＲ、マイクロアレイ分析、ＳＡＧＥ、ＭａｓｓＡＲＲＡＹ技術、ＩＳＨ、またはそれらの組み合わせにより測定されている。

【００３７】
第１の態様のいくつかの実施形態では、肺癌は、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）である。いくつかの実施形態では、ＮＳＣＬＣは、扁平上皮ＮＳＣＬＣである。いくつかの実施形態では、ＮＳＣＬＣは、非扁平上皮ＮＳＣＬＣである。いくつかの実施形態では、ＮＳＣＬＣは、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣである。いくつかの実施形態では、ＮＳＣＬＣは、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣである。いくつかの実施形態では、ＮＳＣＬＣは、再発性または転移性ＮＳＣＬＣである。いくつかの実施形態では、ＮＳＣＬＣは、ＩＶ期ＮＳＣＬＣである。いくつかの実施形態では、対象は、ＩＶ期ＮＳＣＬＣを以前に治療されていない。
【００３８】
第１の態様のいくつかの実施形態では、対象は、増感性上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）遺伝子変異または未分化リンパ腫キナーゼ（ＡＬＫ）遺伝子再構成を有していない。
【００３９】
第１の態様のいくつかの実施形態では、対象は、ＮＳＣＬＣの肺リンパ上皮腫様癌サブタイプを有していない。
【００４０】
第１の態様のいくつかの実施形態では、対象は、活動性エプスタイン・バーウイルス（ＥＢＶ）感染症または既知のもしくは疑われる慢性活動性ＥＢＶ感染症に罹患していない。いくつかの実施形態では、対象は、ＥＢＶ　ＩｇＭに関して陰性であるか、またはＥＢＶ　ＰＣＲで陰性である。いくつかの実施形態では、対象は、ＥＢＶ　ＩｇＭに関して陰性であり、及びＥＢＶ　ＰＣＲで陰性である。いくつかの実施形態では、対象は、ＥＢＶ　ＩｇＧに関して陽性であるか、またはエプスタイン・バー核抗原（ＥＢＮＡ）に関して陽性である。いくつかの実施形態では、対象は、ＥＢＶ　ＩｇＧに関して陽性であり、及びＥＢＮＡに関して陽性である。
【００４１】
第１の態様のいくつかの実施形態では、対象は、ＥＢＶ　ＩｇＧに関して陰性であるか、またはＥＢＮＡに関して陰性である。いくつかの実施形態では、対象は、ＥＢＶ　ＩｇＧに関して陰性であり、及びＥＢＮＡに関して陰性である。
【００４２】
第１の態様のいくつかの実施形態では、治療は臨床応答をもたらす。いくつかの実施形態では、臨床応答は、参照の奏効率（ＯＲＲ）と比較した、対象のＯＲＲの増加である。いくつかの実施形態では、参照のＯＲＲは、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を含むが抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を含まない治療を受けた対象の集団のＯＲＲ中央値である。いくつかの実施形態では、臨床応答は、参照の無増悪生存期間（ＰＦＳ）と比較した、対象のＰＦＳ期間の増加である。いくつかの実施形態では、参照のＰＦＳ期間は、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を含むが抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を含まない治療を受けた対象の集団のＰＦＳ期間中央値である。
【００４３】
第２の態様では、本発明は、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で、及びアテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で、１回以上の投薬サイクルで対象に投与することを含む、ＮＳＣＬＣに罹患している対象の治療方法を特徴とし、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は：配列番号１７または１８のアミノ酸配列を有するＶＨドメイン及び配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＬドメインを含む。
【００４４】
第３の態様では、本発明は、（ａ）対象から腫瘍試料を採取し；（ｂ）抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用したＩＨＣアッセイにより腫瘍試料中のＰＤ－Ｌ１のタンパク質発現レベルを検出し、そこからＴＰＳを決定し；（ｃ）１％以上５０％未満であると決定されたＴＰＳに基づいて、対象を、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与し、及びアテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与する１回以上の投薬サイクルを含む治療から恩恵を受ける可能性が高い対象として識別し、その場合、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は：配列番号１７または１８のアミノ酸配

列を有するＶＨドメイン、及び配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＬドメインを含み；ならびに（ｄ）識別した対象に療法を施すことを含む、ＮＳＣＬＣに罹患している対象の治療方法を特徴とする。

【００４５】

第４の態様では、本発明は、（ａ）対象から腫瘍試料を採取し；（ｂ）抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用したＩＨＣアッセイにより腫瘍試料中のＰＤ－Ｌ１のタンパク質発現レベルを検出し、そこからＴＰＳを決定し；（ｃ）５０％以上であると決定されたＴＰＳに基づいて、対象を、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与し、及びアテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与する１回以上の投薬サイクルを含む治療から恩恵を受ける可能性が高い対象として識別し、その場合、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は：配列番号１７または１８のアミノ酸配列を有するＶＨドメイン、及び配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＬドメインを含み；ならびに（ｄ）識別した対象に治療を施すことを含む、ＮＳＣＬＣに罹患している対象の治療方法を特徴とする。

【００４６】

第５の態様では、本発明は、（ａ）対象由来の腫瘍試料から、抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用したＩＨＣアッセイによりＴＰＳを決定し；及び（ｂ）１％以上５０％未満であると決定されたＴＰＳに基づいて、対象に対して、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与し、及びアテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与する１回以上の投薬サイクルを含む療法を選択することを含む、ＮＳＣＬＣに罹患している対象に対する療法の選択方法を特徴とし、その場合、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は：配列番号１７または１８のアミノ酸配列を有するＶＨドメイン及び配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＬドメインを含む。

【００４７】

第６の態様では、本発明は、（ａ）対象由来の腫瘍試料から、抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用したＩＨＣアッセイによりＴＰＳを決定し；及び（ｂ）５０％以上であると決定されたＴＰＳに基づいて、対象に対して、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与し、及びアテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与する１回以上の投薬サイクルを含む療法を選択することを含む、ＮＳＣＬＣに罹患している対象に対する療法の選択方法を特徴とし、その場合、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は：配列番号１７または１８のアミノ酸配列を有するＶＨドメイン及び配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＬドメインを含む。

【００４８】

第７の態様では、本発明は、チラゴルマブを３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で、及びアテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で、１回以上の投薬サイクルで対象に投与することを含む、ＮＳＣＬＣに罹患している対象の治療方法を特徴とする。

【００４９】

第８の態様では、本発明は、（ａ）対象から腫瘍試料を採取し；（ｂ）抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用したＩＨＣアッセイにより腫瘍試料中のＰＤ－Ｌ１のタンパク質発現レベルを検出し、そこからＴＰＳを決定し；（ｃ）１％以上５０％未満であると決定されたＴＰＳに基づいて、対象を、チラゴルマブを３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与し、及びアテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与する１回以上の投薬サイクルを含む治療から恩恵を受ける可能性が高い対象として識別し；ならびに（ｄ）識別した対象に療法を施すことを含む、ＮＳＣＬＣに罹患している対象の治療方法を特徴とする。

【００５０】

第９の態様では、本発明は、（ａ）対象から腫瘍試料を採取し；（ｂ）抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用したＩＨＣアッセイにより腫瘍試料中のＰＤ－Ｌ１のタンパク質発現レベルを検出し、そこからＴＰＳを決定し；（ｃ）５０％以上であると決定されたＴＰＳに基づいて、対象を、チラゴルマブを３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与し、及びア

テゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与する１回以上の投薬サイクルを含む治療から恩恵を受ける可能性が高い対象として識別し；ならびに（ｄ）識別した対象に療法を施すことを含む、ＮＳＣＬＣに罹患している対象の治療方法を特徴とする。

【００５１】

第１０の態様では、本発明は、（ａ）対象由来の腫瘍試料から、抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用したＩＨＣアッセイによりＴＰＳを決定し；及び（ｂ）１％以上５０％未満であると決定されたＴＰＳに基づいて、対象に対して、チラゴルマブを３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与し、及びアテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与する１回以上の投薬サイクルを含む療法を選択することを含む、ＮＳＣＬＣに罹患している対象に対する療法の選択方法を特徴とする。

【００５２】

第１１の態様では、本発明は、（ａ）対象由来の腫瘍試料から、抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用したＩＨＣアッセイによりＴＰＳを決定し；及び（ｂ）５０％以上であると決定されたＴＰＳに基づいて、対象に対して、チラゴルマブを３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与し、及びアテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与する１回以上の投薬サイクルを含む療法を選択することを含む、ＮＳＣＬＣに罹患している対象に対する療法の選択方法を特徴とする。

【００５３】

第１２の態様では、本発明は、ＮＳＣＬＣに罹患している対象に対する療法の選択方法を特徴とし、方法は、（ａ）対象由来の試料の上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）遺伝子及び未分化リンパ腫キナーゼ（ＡＬＫ）遺伝子の変異状態を検出し、増感性ＥＧＦＲ遺伝子変異またはＡＬＫ遺伝子再構成が存在しないことを検出し；及び（ｂ）増感性ＥＧＦＲ遺伝子変異またはＡＬＫ遺伝子再構成を有さない対象に基づいて、対象に対して、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与し、及びアテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与する１回以上の投薬サイクルを含む療法を選択することを含み、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、配列番号１７または１８のアミノ酸配列を有するＶＨドメイン及び配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＬドメインを含む。

【００５４】

第１３の態様では、本発明は、ＮＳＣＬＣに罹患している対象に対する療法の選択方法を特徴とし、方法は、（ａ）対象由来の腫瘍試料を生検し、肺リンパ上皮腫様癌以外のＮＳＣＬＣのサブタイプを検出し、及び（ｂ）ＮＳＣＬＣの肺リンパ上皮腫様癌サブタイプを有さない対象に基づいて、対象に対して、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与し、及びアテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与する１回以上の投薬サイクルを含む療法を選択することを含み、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、配列番号１７または１８のアミノ酸配列を有するＶＨドメイン及び配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＬドメインを含む。

【００５５】

第１４の態様では、本発明は、ＮＳＣＬＣに罹患している対象に対する療法の選択方法を特徴とし、方法は、（ａ）対象由来の試料中のエプスタイン・バーウイルス（ＥＢＶ）ＩｇＭ、ＥＢＶ　ＩｇＧ、エプスタイン・バー核抗原（ＥＢＮＡ）、及びエプスタイン・バーウイルス粒子の１つ以上の存在を検出し、ならびに（ｉ）ＥＢＶ　ＩｇＧ及び／またはＥＢＮＡに対して陰性であるか、または（ｉｉ）ＥＢＶ　ＩｇＧ及び／またはＥＢＮＡに陽性、ならびにＥＢＶ　ＩｇＭ及びエプスタイン・バーウイルス粒子の両方に陰性である対象に基づいて、（ｂ）対象に対して、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与し、及びアテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与する１回以上の投薬サイクルを含む療法を選択することを含み、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、配列番号１７または１８のアミノ酸配列を有するＶＨドメイン；及び配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＬドメインを含む。

【００５６】

第１５の態様では、本発明は、ＮＳＣＬＣに罹患している対象に対する療法の選択方法を特徴とし、方法は、（ａ）対象由来の試料の上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）遺伝子及び未分化リンパ腫キナーゼ（ＡＬＫ）遺伝子の変異状態を検出し、増感性ＥＧＦＲ遺伝子変異またはＡＬＫ遺伝子再構成が存在しないことを検出し；及び（ｂ）増感性ＥＧＦＲ遺伝子変異またはＡＬＫ遺伝子再構成を有さない対象に基づいて、対象に対して、チラゴルマブを３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与し、及びアテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与する１回以上の投薬サイクルを含む療法を選択することを含む。

【００５７】

第１６の態様では、本発明は、ＮＳＣＬＣに罹患している対象に対する療法の選択方法を特徴とし、方法は、（ａ）対象由来の腫瘍試料を生検し、肺リンパ上皮腫様癌以外のＮＳＣＬＣのサブタイプを検出し、及び（ｂ）ＮＳＣＬＣの肺リンパ上皮腫様癌サブタイプを有さない対象に基づいて、対象に対して、チラゴルマブを３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与し、及びアテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与する１回以上の投薬サイクルを含む療法を選択することを含む。

【００５８】

第１７の態様では、本発明は、ＮＳＣＬＣに罹患している対象に対する療法の選択方法を特徴とし、方法は、（ａ）対象由来の試料中のエプスタイン・バーウイルス（ＥＢＶ）ＩｇＭ、ＥＢＶ　ＩｇＧ、エプスタイン・バー核抗原（ＥＢＮＡ）、及びエプスタイン・バーウイルス粒子の１つ以上の存在を検出し、ならびに（ｉ）ＥＢＶ　ＩｇＧ及び／またはＥＢＮＡに対して陰性であるか、または（ｉｉ）ＥＢＶ　ＩｇＧ及び／またはＥＢＮＡに陽性、ならびにＥＢＶ　ＩｇＭ及びエプスタイン・バーウイルス粒子の両方に陰性である対象に基づいて、（ｂ）対象に対して、チラゴルマブを３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与し、及びアテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与する１回以上の投薬サイクルを含む療法を選択することを含む。

【００５９】

第２、第３、第４、第５、第６、第７、第８、第９、第１０、第１１、第１３、第１４、第１６、及び第１７の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、増感性上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）遺伝子変異または未分化リンパ腫キナーゼ（ＡＬＫ）遺伝子再構成を有していない。

【００６０】

第２、第３、第４、第５、第６、第７、第８、第９、第１０、第１１、第１２、第１４、第１５、及び第１７の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、ＮＳＣＬＣの肺リンパ上皮腫様癌のサブタイプを有していない。

【００６１】

第２、第３、第４、第５、第６、第７、第８、第９、第１０、第１１、第１２、第１３、第１５、及び第１６の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、活動性ＥＢＶ感染または既知のもしくは疑われる慢性活動性ＥＢＶ感染を有していない。いくつかの実施形態では、対象は、ＥＢＶ　ＩｇＭに関して陰性であるか、またはＥＢＶ　ＰＣＲで陰性である。いくつかの実施形態では、対象は、ＥＢＶ　ＩｇＭに関して陰性であり、及びＥＢＶ　ＰＣＲで陰性である。いくつかの実施形態では、対象は、ＥＢＶ　ＩｇＧに関して陽性であるか、またはＥＢＮＡに関して陽性である。いくつかの実施形態では、対象は、ＥＢＶ　ＩｇＧに関して陽性であり、及びＥＢＮＡに関して陽性である。

【００６２】

第２、第３、第４、第５、第６、第７、第８、第９、第１０、第１１、第１２、第１３、第１５、及び第１６の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、ＥＢＶ　ＩｇＧに関して陰性であるか、またはＥＢＮＡに関して陰性である。いくつかの実施形態では、対象は、ＥＢＶ　ＩｇＧに関して陰性であり、及びＥＢＮＡに関して陰性である。

【００６３】

第１８の態様では、本発明は、肺癌に罹患している対象の治療方法において使用するた

めの抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を特徴とし、方法は、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに約３０ｍｇ～約１２００ｍｇの固定用量で、及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を３週間ごとに約８０ｍｇ～約１６００ｍｇの固定用量で、１回以上の投薬サイクルで対象に投与することを含む。

【００６４】

第１８の態様のいくつかの実施形態では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を、３週間ごとに約３０ｍｇ～約６００ｍｇの固定用量で対象に投与する。いくつかの実施形態では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を、３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で対象に投与する。

【００６５】

第１８の態様のいくつかの実施形態では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、以下のＨＶＲを含む：ＳＮＳＡＡＷＮのアミノ酸配列（配列番号１）を有するＨＶＲ－Ｈ１配列；ＫＴＹＹＲＦＫＷＹＳＤＹＡＶＳＶＫＧのアミノ酸配列（配列番号２）を有するＨＶＲ－Ｈ２配列；ＥＳＴＴＹＤＬＬＡＧＰＦＤＹのアミノ酸配列（配列番号３）を有するＨＶＲ－Ｈ３配列；ＫＳＳＱＴＶＬＹＳＳＮＮＫＫＹＬＡのアミノ酸配列（配列番号４）を有するＨＶＲ－Ｌ１配列；ＷＡＳＴＲＥＳのアミノ酸配列（配列番号５）を有するＨＶＲ－Ｌ２配列；ＱＱＹＹＳＴＰＦＴのアミノ酸配列（配列番号６）を有するＨＶＲ－Ｌ３配列。いくつかの実施形態では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、以下の軽鎖可変領域ＦＲをさらに含む：ＤＩＶＭＴＱＳＰＤＳＬＡＶＳＬＧＥＲＡＴＩＮＣのアミノ酸配列（配列番号７）を有するＦＲ－Ｌ１；ＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＮＬＬＩＹのアミノ酸配列（配列番号８）を有するＦＲ－Ｌ２；ＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＡＥＤＶＡＶＹＹＣのアミノ酸配列（配列番号９）を有するＦＲ－Ｌ３；及びＦＧＰＧＴＫＶＥＩＫのアミノ酸配列（配列番号１０）を有するＦＲ－Ｌ４。いくつかの実施形態では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、以下の重鎖可変領域ＦＲをさらに含む：X_1ＶＱＬＱＱＳＧＰＧＬＶＫＰＳＱＴＬＳＬＴＣＡＩＳＧＤＳＶＳのアミノ酸配列（配列番号１１）を有するＦＲ－Ｈ１（式中、X_1は、ＱまたはＥである）；ＷＩＲＱＳＰＳＲＧＬＥＷＬＧのアミノ酸配列（配列番号１２）を有するＦＲ－Ｈ２；ＲＩＴＩＮＰＤＴＳＫＮＱＦＳＬＱＬＮＳＶＴＰＥＤＴＡＶＦＹＣＴＲのアミノ酸配列（配列番号１３）を有するＦＲ－Ｈ３；及びＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳのアミノ酸配列（配列番号１４）を有するＦＲ－Ｈ４。いくつかの実施形態では、X_1はＱである。いくつかの実施形態では、X_1はＥである。

【００６６】

第１８の態様のいくつかの実施形態では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は：（ａ）配列番号１７もしくは１８のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変（ＶＨ）ドメイン；（ｂ）配列番号１９のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変（ＶＬ）ドメイン；または（ｃ）（ａ）のＶＨドメイン及び（ｂ）のＶＬドメインを含む。

【００６７】

第１８の態様のいくつかの実施形態では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、配列番号１７または１８のアミノ酸配列を有するＶＨドメイン及び配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＬドメインを含む。

【００６８】

第１８の態様のいくつかの実施形態では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、ヒト抗体（例えば、モノクローナルヒト抗体）である。

【００６９】

第１８の態様のいくつかの実施形態では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、全長抗体である。第１８の態様のいくつかの実施形態では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、チラゴルマブである。

【００７０】

第１８の態様のいくつかの実施形態では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、Ｆａｂ

、Ｆａｂ’、Ｆａｂ’－ＳＨ、Ｆｖ、単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）、及び（Ｆａｂ₂）フラグメントからなる群から選択されるＴＩＧＩＴに結合する抗体断片である。

【００７１】

第１８の態様のいくつかの実施形態では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、ＩｇＧクラス抗体である。いくつかの実施形態では、ＩｇＧクラス抗体は、ＩｇＧ１サブクラス抗体である。

【００７２】

第１８の態様のいくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を、３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で対象に投与する。

【００７３】

第１８の態様のいくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体は、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）、ＹＷ２４３．５５．Ｓ７０、ＭＳＢ００１０７１８Ｃ、ＭＤＸ－１１０５、またはＭＥＤＩ４７３６である。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体はアテゾリズマブである。

【００７４】

第１８の態様のいくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体は、以下のＨＶＲを含む：ＧＦＴＦＳＤＳＷＩＨのアミノ酸配列（配列番号２０）を有するＨＶＲ－Ｈ１配列；ＡＷＩＳＰＹＧＧＳＴＹＹＡＤＳＶＫＧのアミノ酸配列（配列番号２１）を有するＨＶＲ－Ｈ２配列；ＲＨＷＰＧＧＦＤＹのアミノ酸配列（配列番号２２）を有するＨＶＲ－Ｈ３配列；ＲＡＳＱＤＶＳＴＡＶＡのアミノ酸配列（配列番号２３）を有するＨＶＲ－Ｌ１配列；ＳＡＳＦＬＹＳのアミノ酸配列（配列番号２４）を有するＨＶＲ－Ｌ２配列；及びＱＱＹＬＹＨＰＡＴのアミノ酸配列（配列番号２５）を有するＨＶＲ－Ｌ３配列。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体は：（ａ）配列番号２６のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変（ＶＨ）ドメイン；（ｂ）配列番号２７のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変（ＶＬ）ドメイン；または（ｃ）（ａ）のＶＨドメイン及び（ｂ）のＶＬドメインを含む。

【００７５】

第１８の態様のいくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体は、配列番号２６のアミノ酸配列を有するＶＨドメイン及び配列番号２７のアミノ酸配列を有するＶＬドメインを含む。

【００７６】

第１８の態様のいくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体は、モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体は、ヒト化抗体（例えば、モノクローナルヒト化抗体）である。

【００７７】

第１８の態様のいくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体は、全長抗体である。

【００７８】

第１８の態様のいくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体は、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆａｂ’－ＳＨ、Ｆｖ、単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）、及び（Ｆａｂ₂）フラグメントからなる群から選択される、ＰＤ－Ｌ１に結合する抗体断片である。

【００７９】

第１８の態様のいくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体は、ＩｇＧクラス抗体である。いくつかの実施形態では、ＩｇＧクラス抗体は、ＩｇＧ１サブクラス抗体である。

【００８０】

第１８の態様のいくつかの実施形態では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を、３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で対象に投与し、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を、３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で対象に投与する。

【００８１】
第１８の態様のいくつかの実施形態では、１回以上の投薬サイクルのそれぞれの長さは、２１日間である。
【００８２】
第１８の態様のいくつかの実施形態では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を、１回以上の投薬サイクルのそれぞれの約１日目に対象に投与する。
【００８３】
第１８の態様のいくつかの実施形態では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体の前に対象に投与する。いくつかの実施形態では、第１の観察期間が抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体の投与後であり、第２の観察期間が抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体の投与後である。いくつかの実施形態では、第１の観察期間及び第２の観察期間の長さはそれぞれ、約３０分間～約６０分間である。
【００８４】
第１８の態様のいくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体の前に対象に投与する。いくつかの実施形態では、第１の観察期間が抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体の投与後であり、第２の観察期間が抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体の投与後である。いくつかの実施形態では、第１の観察期間及び第２の観察期間の長さはそれぞれ、約３０分間～約６０分間である。
【００８５】
第１８の態様のいくつかの実施形態では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体と同時に対象に投与する。
【００８６】
第１８の態様のいくつかの実施形態では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を、対象に静脈内投与する。いくつかの実施形態では、６０±１０分間にわたる静脈内注入によって抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を対象に投与する。いくつかの実施形態では、６０±１５分間にわたる静脈内注入によって抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を対象に投与する。
【００８７】
第１８の態様のいくつかの実施形態では、対象から得られた腫瘍試料は、検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている。
【００８８】
第１８の態様のいくつかの実施形態では、検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルは、検出可能なＰＤ－Ｌ１タンパク質発現レベルである。いくつかの実施形態では、検出可能なＰＤ－Ｌ１タンパク質発現レベルが、免疫組織化学（ＩＨＣ）アッセイによって測定されている。いくつかの実施形態では、ＩＨＣアッセイにおいて、抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３、ＳＰ１４２、ＳＰ２６３、または２８－８を使用する。
【００８９】
第１８の態様のいくつかの実施形態では、ＩＨＣアッセイにおいて、抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用する。いくつかの実施形態では、腫瘍試料は、１％以上の腫瘍細胞陽性率（ＴＰＳ）を有すると判定されている。いくつかの実施形態では、ＴＰＳは、１％以上かつ５０％未満である。いくつかの実施形態では、ＴＰＳは、５０％以上である。
【００９０】
第１８の態様のいくつかの実施形態では、ＩＨＣアッセイにおいて、抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用する。いくつかの実施形態では、腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の１％以上において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている。いくつかの実施形態では、腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の１％以上５％未満において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている。いくつかの実施形態では、腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の５％以上５０％未満において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている。いくつかの実施形態では、腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫

瘍細胞の５０％以上において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている。いくつかの実施形態では、腫瘍試料は、腫瘍試料の１％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている。いくつかの実施形態では、腫瘍試料は、腫瘍試料の１％以上５％未満を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている。いくつかの実施形態では、腫瘍試料は、腫瘍試料の５％以上１０％未満を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている。いくつかの実施形態では、腫瘍試料は、腫瘍試料の１０％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている。

【００９１】

第１８の態様のいくつかの実施形態では、検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルは、検出可能なＰＤ－Ｌ１核酸発現レベルである。いくつかの実施形態では、検出可能なＰＤ－Ｌ１核酸発現レベルが、ＲＮＡ－ｓｅｑ、ＲＴ－ｑＰＣＲ、ｑＰＣＲ、マルチプレックスｑＰＣＲもしくはＲＴ－ｑＰＣＲ、マイクロアレイ分析、ＳＡＧＥ、ＭａｓｓＡＲＲＡＹ技術、ＩＳＨ、またはそれらの組み合わせにより測定されている。

【００９２】

第１８の態様のいくつかの実施形態では、肺癌は、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）である。いくつかの実施形態では、ＮＳＣＬＣは、扁平上皮ＮＳＣＬＣである。いくつかの実施形態では、ＮＳＣＬＣは、非扁平上皮ＮＳＣＬＣである。いくつかの実施形態では、ＮＳＣＬＣは、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣである。いくつかの実施形態では、ＮＳＣＬＣは、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣである。いくつかの実施形態では、ＮＳＣＬＣは、再発性または転移性ＮＳＣＬＣである。いくつかの実施形態では、ＮＳＣＬＣは、ＩＶ期ＮＳＣＬＣである。いくつかの実施形態では、対象は、ＩＶ期ＮＳＣＬＣを以前に治療されていない。

【００９３】

第１８の態様のいくつかの実施形態では、対象は、増感性上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）遺伝子変異または未分化リンパ腫キナーゼ（ＡＬＫ）遺伝子再構成を有していない。

【００９４】

第７の態様のいくつかの実施形態では、対象は、ＮＳＣＬＣの肺リンパ上皮腫様癌サブタイプを有していない。

【００９５】

第１８の態様のいくつかの実施形態では、対象は、活動性ＥＢＶ感染症または既知のもしくは疑われる慢性活動性ＥＢＶ感染症に罹患していない。いくつかの実施形態では、対象は、ＥＢＶ　ＩｇＭに関して陰性であるか、またはＥＢＶ　ＰＣＲで陰性である。いくつかの実施形態では、対象は、ＥＢＶ　ＩｇＭに関して陰性であり、及びＥＢＶ　ＰＣＲで陰性である。いくつかの実施形態では、対象は、ＥＢＶ　ＩｇＧに関して陽性であるか、またはＥＢＮＡに関して陽性である。いくつかの実施形態では、対象は、ＥＢＶ　ＩｇＧに関して陽性であり、及びＥＢＮＡに関して陽性である。

【００９６】

第１８の態様のいくつかの実施形態では、対象は、ＥＢＶ　ＩｇＧに関して陰性であるか、またはＥＢＮＡに関して陰性である。いくつかの実施形態では、対象は、ＥＢＶ　ＩｇＧに関して陰性であり、及びＥＢＮＡに関して陰性である。

【００９７】

第１８の態様のいくつかの実施形態では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を投与して、臨床応答を生じさせる。いくつかの実施形態では、臨床応答は、参照の奏効率（ＯＲＲ）と比較した、対象のＯＲＲの増加である。いくつかの実施形態では、参照のＯＲＲは、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を含むが抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を含まない治療を受けた対象の集団のＯＲＲ中央値である。いくつかの実施形態では、臨床応答は、参照の無増悪生存期間（ＰＦＳ）と比較した、対象のＰＦＳ期間の増加である。いくつかの実施形態では、参照のＰＦＳ期間は、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を含むが抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を含まない治療を受けた対

象の集団のＰＦＳ期間中央値である。
【００９８】
第１９の態様では、本発明は、ＮＳＣＬＣに罹患している対象の治療方法において使用するための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及びアテゾリズマブを特徴とし、方法は、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で、及びアテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で、１回以上の投薬サイクルで対象に投与することを含み、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は：配列番号１７または１８のアミノ酸配列を有するＶＨドメイン及び配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＬドメインを含む。
【００９９】
第２０の態様では、本発明は、ＮＳＣＬＣに罹患している対象の治療方法において使用するためのチラゴルマブ及びアテゾリズマブを特徴とし、方法は、チラゴルマブを３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で、及びアテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で、１回以上の投薬サイクルで対象に投与することを含む。
【０１００】
第２１の態様では、本発明は、肺癌に罹患している対象の治療方法において使用するための医薬品の製造における抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体の使用を特徴とし、方法は、医薬品を１回以上の投薬サイクルで対象に投与することを含み、その場合、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに約３０ｍｇ～約１２００ｍｇの固定用量で、及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を３週間ごとに約８０ｍｇ～約１６００ｍｇの固定用量で投与するために医薬品を製剤化する。
【０１０１】
第２２の態様では、本発明は、肺癌に罹患している対象の治療方法において使用するための医薬品の製造における抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体の使用を特徴とし、方法は、医薬品及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を１回以上の投薬サイクルで対象に投与することを含み、その場合、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに約３０ｍｇ～約１２００ｍｇの固定用量で投与するために医薬品を製剤化し、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を３週間ごとに約８０ｍｇ～約１６００ｍｇの固定用量で投与する。
【０１０２】
第２３の態様では、本発明は、肺癌に罹患している対象の治療方法において使用するための医薬品の製造における抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体の使用を特徴とし、方法は、医薬品及び抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を１回以上の投薬サイクルで対象に投与することを含み、その場合、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を３週間ごとに約８０ｍｇ～約１６００ｍｇの固定用量で投与するために医薬品を製剤化し、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに約３０ｍｇ～約１２００ｍｇの固定用量で投与する。
【０１０３】
第２１、第２２、及び第２３の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を、３週間ごとに約３０ｍｇ～約６００ｍｇの固定用量で対象に投与する。いくつかの実施形態では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を、３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で対象に投与する。
【０１０４】
第２１、第２２、及び第２３の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、以下の超可変領域（ＨＶＲ）を含む：ＳＮＳＡＡＷＮのアミノ酸配列（配列番号１）を有するＨＶＲ－Ｈ１配列；ＫＴＹＹＲＦＫＷＹＳＤＹＡＶＳＶＫＧのアミノ酸配列（配列番号２）を有するＨＶＲ－Ｈ２配列；ＥＳＴＴＹＤＬＬＡＧＰＦＤＹのアミノ酸配列（配列番号３）を有するＨＶＲ－Ｈ３配列；ＫＳＳＱＴＶＬＹＳＳＮＮＫＫＹＬＡのアミノ酸配列（配列番号４）を有するＨＶＲ－Ｌ１配列；ＷＡＳＴＲＥＳのアミノ酸配列（配列番号５）を有するＨＶＲ－Ｌ２配列；及びＱＱＹＹＳＴＰＦＴのアミノ酸配列（配列番号６）を有するＨＶＲ－Ｌ３配列。いくつかの実施形態では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、以下の軽鎖可変領域のフレームワーク領域（ＦＲ）をさらに含む：ＤＩＶＭＴＱＳＰＤＳＬＡＶＳＬＧＥＲＡＴＩＮＣのアミノ酸配列（配列番号７

）を有するＦＲ－Ｌ１；ＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＮＬＬＩＹのアミノ酸配列（配列番号８）を有するＦＲ－Ｌ２；ＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＡＥＤＶＡＶＹＹＣのアミノ酸配列（配列番号９）を有するＦＲ－Ｌ３；及びＦＧＰＧＴＫＶＥＩＫのアミノ酸配列（配列番号１０）を有するＦＲ－Ｌ４。いくつかの実施形態では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、以下の重鎖可変領域ＦＲをさらに含む：X_1ＶＱＬＱＱＳＧＰＧＬＶＫＰＳＱＴＬＳＬＴＣＡＩＳＧＤＳＶＳのアミノ酸配列（配列番号１１）を有するＦＲ－Ｈ１（式中、X_1は、ＱまたはＥである）；ＷＩＲＱＳＰＳＲＧＬＥＷＬＧのアミノ酸配列（配列番号１２）を有するＦＲ－Ｈ２；ＲＩＴＩＮＰＤＴＳＫＮＱＦＳＬＱＬＮＳＶＴＰＥＤＴＡＶＦＹＣＴＲのアミノ酸配列（配列番号１３）を有するＦＲ－Ｈ３；及びＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳのアミノ酸配列（配列番号１４）を有するＦＲ－Ｈ４。いくつかの実施形態では、X_1はＱである。いくつかの実施形態では、X_1はＥである。

【０１０５】

第２１、第２２、及び第２３の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は：（ａ）配列番号１７もしくは１８のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変（ＶＨ）ドメイン；（ｂ）配列番号１９のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変（ＶＬ）ドメイン；または（ｃ）（ａ）のＶＨドメイン及び（ｂ）のＶＬドメインを含む。

【０１０６】

第２１、第２２、及び第２３の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、ヒト抗体（例えば、モノクローナルヒト抗体）である。

【０１０７】

第２１、第２２、及び第２３の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、全長抗体である。第２１、第２２、及び第２３の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、チラゴルマブである。

【０１０８】

第２１、第２２、及び第２３の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆａｂ’－ＳＨ、Ｆｖ、単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）、及び$(Fab')_2$フラグメントからなる群から選択されるＴＩＧＩＴに結合する抗体断片である。

【０１０９】

第２１、第２２、及び第２３の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、ＩｇＧクラス抗体である。いくつかの実施形態では、ＩｇＧクラス抗体は、ＩｇＧ１サブクラス抗体である。

【０１１０】

第２１、第２２、及び第２３の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を、３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で対象に投与する。

【０１１１】

第２１、第２２、及び第２３の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体は、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）、ＹＷ２４３．５５．Ｓ７０、ＭＳＢ００１０７１８Ｃ、ＭＤＸ－１１０５、またはＭＥＤＩ４７３６である。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体はアテゾリズマブである。

【０１１２】

第２１、第２２、及び第２３の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体は、以下のＨＶＲを含む：ＧＦＴＦＳＤＳＷＩＨのアミノ酸配列（配列番号２０）を有するＨＶＲ－Ｈ１配列；ＡＷＩＳＰＹＧＧＳＴＹＹＡＤＳＶＫＧのアミノ酸配列（配列番号２１）を有するＨＶＲ－Ｈ２配列；ＲＨＷＰＧＧＦＤＹのアミノ酸配列（配列番号２２）を有するＨＶＲ－Ｈ３配列；ＲＡＳＱＤＶＳＴＡＶＡのアミノ酸配列（配列番号２３）を有するＨＶＲ－Ｌ１配列；ＳＡＳＦＬＹＳのアミノ酸配列（配列番

号２４）を有するＨＶＲ－Ｌ２配列；及びＱＱＹＬＹＨＰＡＴのアミノ酸配列（配列番号２５）を有するＨＶＲ－Ｌ３配列。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体は：（ａ）配列番号２６のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変（ＶＨ）ドメイン；（ｂ）配列番号２７のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変（ＶＬ）ドメイン；または（ｃ）（ａ）のＶＨドメイン及び（ｂ）のＶＬドメインを含む。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体は、配列番号２６のアミノ酸配列を有するＶＨドメイン及び配列番号２７のアミノ酸配列を有するＶＬドメインを含む。

【０１１３】

第２１、第２２、及び第２３の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体は、モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体は、ヒト化抗体（例えば、モノクローナルヒト化抗体）である。

【０１１４】

第２１、第２２、及び第２３の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体は、全長抗体である。

【０１１５】

第２１、第２２、及び第２３の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体は、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆａｂ’－ＳＨ、Ｆｖ、単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）、及び$(Fab')_2$フラグメントからなる群から選択されるＰＤ－Ｌ１に結合する抗体断片である。

【０１１６】

第２１、第２２、及び第２３の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体は、ＩｇＧクラス抗体である。いくつかの実施形態では、ＩｇＧクラス抗体は、ＩｇＧ１サブクラス抗体である。

【０１１７】

第２１、第２２、及び第２３の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を、３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で対象に投与し、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を、３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で対象に投与する。

【０１１８】

第２１、第２２、及び第２３の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、１回以上の投薬サイクルのそれぞれの長さは、２１日間である。

【０１１９】

第１８の態様のいくつかの実施形態では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を、１回以上の投薬サイクルのそれぞれの約１日目に対象に投与する。

【０１２０】

第２１、第２２、及び第２３の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体の前に対象に投与する。いくつかの実施形態では、第１の観察期間が抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体の投与後であり、第２の観察期間が抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体の投与後である。いくつかの実施形態では、第１の観察期間及び第２の観察期間の長さはそれぞれ、約３０分間～約６０分間である。

【０１２１】

第２１、第２２、及び第２３の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体の前に対象に投与する。いくつかの実施形態では、第１の観察期間が抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体の投与後であり、第２の観察期間が抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体の投与後である。いくつかの実施形態では、第１の観察期間及び第２の観察期間の長さはそれぞれ、約３０分間～約６０分間である。

【０１２２】

第２１の態様のいくつかの実施形態では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体と同時に対象に投与する。

【０１２３】

第２１、第２２、及び第２３の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を、対象に静脈内投与する。いくつかの実施形態では、６０±１０分間にわたる静脈内注入によって抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を対象に投与する。いくつかの実施形態では、６０±１５分間にわたる静脈内注入によって抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を対象に投与する。

【０１２４】

第２１、第２２、及び第２３の態様のいくつかの実施形態では、対象から採取した腫瘍試料は、検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている。

【０１２５】

第２１、第２２、及び第２３の態様のいくつかの実施形態では、検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルは、検出可能なＰＤ－Ｌ１タンパク質発現レベルである。いくつかの実施形態では、検出可能なＰＤ－Ｌ１タンパク質発現レベルが、免疫組織化学（ＩＨＣ）アッセイによって測定されている。いくつかの実施形態では、ＩＨＣアッセイにおいて、抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３、ＳＰ１４２、ＳＰ２６３、または２８－８を使用する。

【０１２６】

第２１、第２２、及び第２３の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、ＩＨＣアッセイにおいて、抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用する。いくつかの実施形態では、腫瘍試料は、１％以上の腫瘍細胞陽性率（ＴＰＳ）を有すると判定されている。いくつかの実施形態では、ＴＰＳは、１％以上かつ５０％未満である。いくつかの実施形態では、ＴＰＳは、５０％以上である。

【０１２７】

第２１、第２２、及び第２３の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、ＩＨＣアッセイにおいて、抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用する。いくつかの実施形態では、腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の１％以上において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている。いくつかの実施形態では、腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の１％以上かつ５％未満において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている。いくつかの実施形態では、腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の５％以上かつ５０％未満において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている。いくつかの実施形態では、腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の５０％以上において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている。いくつかの実施形態では、腫瘍試料は、腫瘍試料の１％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている。いくつかの実施形態では、腫瘍試料は、腫瘍試料の１％以上かつ５％未満を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている。いくつかの実施形態では、腫瘍試料は、腫瘍試料の５％以上かつ１０％未満を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている。いくつかの実施形態では、腫瘍試料は、腫瘍試料の１０％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている。

【０１２８】

第２１、第２２、及び第２３の態様のいくつかの実施形態では、検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルは、検出可能なＰＤ－Ｌ１核酸発現レベルである。いくつかの実施形態では、検出可能なＰＤ－Ｌ１核酸発現レベルが、ＲＮＡ－ｓｅｑ、ＲＴ－ｑＰＣＲ、ｑＰＣＲ、マルチプレックスｑＰＣＲもしくはＲＴ－ｑＰＣＲ、マイクロアレイ分析、ＳＡＧＥ、ＭａｓｓＡＲＲＡＹ技術、ＩＳＨ、またはそれらの組み合わせにより測定されている。

【０１２９】

第２１、第２２、及び第２３の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、肺癌は、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）である。

【０１３０】
第１９、第２０、第２１、第２２、及び第２３の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、ＮＳＣＬＣは扁平上皮ＮＳＣＬＣである。いくつかの実施形態では、ＮＳＣＬＣは、非扁平上皮ＮＳＣＬＣである。いくつかの実施形態では、ＮＳＣＬＣは、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣである。いくつかの実施形態では、ＮＳＣＬＣは、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣである。いくつかの実施形態では、ＮＳＣＬＣは、再発性または転移性ＮＳＣＬＣである。いくつかの実施形態では、ＮＳＣＬＣは、ＩＶ期ＮＳＣＬＣである。いくつかの実施形態では、対象は、ＩＶ期ＮＳＣＬＣを以前に治療されていない。
【０１３１】
第１９、第２０、第２１、第２２、及び第２３の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、増感性上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）遺伝子変異または未分化リンパ腫キナーゼ（ＡＬＫ）遺伝子再構成を有していない。
【０１３２】
第１９、第２０、第２１、第２２、及び第２３の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、ＮＳＣＬＣの肺リンパ上皮腫様癌サブタイプを有していない。
【０１３３】
第１９、第２０、第２１、第２２、及び第２３の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、活動性ＥＢＶ感染症または既知のもしくは疑われる慢性活動性ＥＢＶ感染症に罹患していない。いくつかの実施形態では、対象は、ＥＢＶ　ＩｇＭに関して陰性であるか、またはＥＢＶ　ＰＣＲで陰性である。いくつかの実施形態では、対象は、ＥＢＶ　ＩｇＭに関して陰性であり、及びＥＢＶ　ＰＣＲで陰性である。いくつかの実施形態では、対象は、ＥＢＶ　ＩｇＧに関して陽性であるか、またはＥＢＮＡに関して陽性である。いくつかの実施形態では、対象は、ＥＢＶ　ＩｇＧに関して陽性であり、及びＥＢＮＡに関して陽性である。
【０１３４】
第１９、第２０、第２１、第２２、及び第２３の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、ＥＢＶ　ＩｇＧに関して陰性であるか、またはＥＢＮＡに関して陰性である。いくつかの実施形態では、対象は、ＥＢＶ　ＩｇＧに関して陰性であり、及びＥＢＮＡに関して陰性である。
【０１３５】
第１９、第２０、第２１、第２２、及び第２３の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を投与して、臨床応答を生じさせる。いくつかの実施形態では、臨床応答は、参照の奏効率（ＯＲＲ）と比較した、対象のＯＲＲの増加である。いくつかの実施形態では、参照のＯＲＲは、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を含むが抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を含まない治療を受けた対象の集団のＯＲＲ中央値である。いくつかの実施形態では、臨床応答は、参照の無増悪生存期間（ＰＦＳ）と比較した、対象のＰＦＳ期間の増加である。いくつかの実施形態では、参照のＰＦＳ期間は、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を含むが抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を含まない治療を受けた対象の集団のＰＦＳ期間中央値である。
【０１３６】
第２４の態様では、本発明は、ＮＳＣＬＣに罹患している対象の治療方法において使用するための医薬品の製造における抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及びアテゾリズマブの使用を特徴とし、方法は、医薬品を１回以上の投薬サイクルで対象に投与することを含み、その場合、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で、及びアテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与するために医薬品を製剤化し、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は：配列番号１７または１８のアミノ酸配列を有するＶＨドメイン及び配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＬドメインを含む。
【０１３７】
第２５の態様では、本発明は、ＮＳＣＬＣに罹患している対象の治療方法において使用するための医薬品の製造における抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体の使用を特徴とし、方

法は、医薬品及びアテゾリズマブを１回以上の投薬サイクルで対象に投与することを含み、その場合、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与するために医薬品を製剤化し、アテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与し、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は：配列番号１７または１８のアミノ酸配列を有するＶＨドメイン及び配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＬドメインを含む。

【０１３８】

第２６の態様では、本発明は、ＮＳＣＬＣに罹患している対象の治療方法において使用するための医薬品の製造におけるアテゾリズマブの使用を特徴とし、方法は、医薬品及び抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を１回以上の投薬サイクルで対象に投与することを含み、その場合、アテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与するために医薬品を製剤化し、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与し、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は：配列番号１７または１８のアミノ酸配列を有するＶＨドメイン及び配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＬドメインを含む。

【０１３９】

第２７の態様では、本発明は、ＮＳＣＬＣに罹患している対象の治療方法において使用するための医薬品の製造におけるチラゴルマブ及びアテゾリズマブの使用を特徴とし、方法は、医薬品を１回以上の投薬サイクルで対象に投与することを含み、その場合、チラゴルマブを３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で、及びアテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与するために医薬品を製剤化する。

【０１４０】

第２８の態様では、本発明は、ＮＳＣＬＣに罹患している対象の治療方法において使用するための医薬品の製造におけるチラゴルマブの使用を特徴とし、方法は、医薬品及びアテゾリズマブを１回以上の投薬サイクルで対象に投与することを含み、その場合、チラゴルマブを３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与するために医薬品を製剤化し、アテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与する。

【０１４１】

第２９の態様では、本発明は、ＮＳＣＬＣに罹患している対象の治療方法において使用するための医薬品の製造におけるアテゾリズマブの使用を特徴とし、方法は、医薬品及びチラゴルマブを１回以上の投薬サイクルで対象に投与することを含み、その場合、アテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与するために医薬品を製剤化し、チラゴルマブを３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与する。

【０１４２】

第２４、第２５、第２６、第２７、及び第２８、及び第２９の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、ＮＳＣＬＣの肺リンパ上皮腫様癌サブタイプを有していない。

【０１４３】

第２４、第２５、第２６、第２７、第２８、及び第２９の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、増感性上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）遺伝子変異または未分化リンパ腫キナーゼ（ＡＬＫ）遺伝子再構成を有していない。

【０１４４】

第２４、第２５、第２６、第２７、第２８、及び第２９の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、活動性ＥＢＶ感染症または既知のもしくは疑われる慢性活動性ＥＢＶ感染症に罹患していない。いくつかの実施形態では、対象は、ＥＢＶ　ＩｇＭに関して陰性であるか、またはＥＢＶ　ＰＣＲで陰性である。いくつかの実施形態では、対象は、ＥＢＶ　ＩｇＭに関して陰性であり、及びＥＢＶ　ＰＣＲで陰性である。いくつかの実施形態では、対象は、ＥＢＶ　ＩｇＧに関して陽性であるか、またはＥＢＮＡに関して陽性である。いくつかの実施形態では、対象は、ＥＢＶ　ＩｇＧに関して陽性であり、及びＥＢＮＡに関して陽性である。

【０１４５】

第２４、第２５、第２６、第２７、第２８、及び第２９の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、ＥＢＶ　ＩｇＧに関して陰性であるか、またはＥＢＮＡに関して

陰性である。いくつかの実施形態では、対象は、ＥＢＶ　ＩｇＧに関して陰性であり、及びＥＢＮＡに関して陰性である。

【０１４６】

第３０の態様では、本発明は、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体、ならびに第１、第２、第３、第４、第７、第８、及び第９の態様のいずれかの実施形態のいずれか１つの方法に従って、肺癌に罹患している対象に抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を投与するための指示書を含む添付文書を備えたキットを特徴とする。

【発明の詳細な説明】

【０１４７】

Ｉ．一般的技法

本明細書において記載または参照する技法及び手順は、当業者に一般的によく理解されており、また、従来の方法論、例えば、Ｓａｍｂｒｏｏｋ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｍａｎｕａｌ　３ｄ　ｅｄｉｔｉｏｎ（２００１）Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ，Ｎ．Ｙ．；Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ（Ｆ．Ｍ．Ａｕｓｕｂｅｌ，ｅｔ　ａｌ．ｅｄｓ．，（２００３））；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．Ｃａｐｒ

ａ，ｅｄｓ．，Ｈａｒｗｏｏｄ Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，１９９５）；及びＣａｎｃｅｒ：Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ（Ｖ．Ｔ．ＤｅＶｉｔａ ｅｔ ａｌ．，ｅｄｓ．，Ｊ．Ｂ．Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｃｏｍｐａｎｙ，１９９３）に記載され、広範に利用されている方法論を使用して、一般的に用いられている。

【０１４８】

ＩＩ．定義

本明細書に記載の本発明の態様及び実施形態は、態様及び実施形態「を含む」、「からなる」、及び「から本質的になる」を含むことが理解されるべきである。本明細書中で使用する場合、単数形「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」は、特に断りのない限り、複数の対象を含む。

【０１４９】

本明細書中で使用する用語「約」とは、当業者であれば容易に理解するそれぞれの値の通常の誤差範囲を指す。本明細書中の「約」値またはパラメータへの言及は、その値またはパラメータ自体を対象とする実施形態を含む（かつ説明する）。例えば、「約Ｘ」について言及する記述は、「Ｘ」の記述を含む。

【０１５０】

本明細書中で使用するバイオマーカーの「量」、「レベル」または「発現レベル」は、生体試料中で検出可能なレベルである。「発現」とは、一般的に、情報（例えば、遺伝子コード情報及び／またはエピジェネティック情報）が、細胞内に存在し、そこで作用する構造に変換されるプロセスを指す。したがって、本明細書中で使用する場合、「発現」とは、ポリヌクレオチドへの転写、ポリペプチドへの翻訳、またはさらにポリヌクレオチド修飾及び／またはポリペプチド修飾（例えば、ポリペプチドの翻訳後修飾）を指し得る。転写されたポリヌクレオチド、翻訳されたポリペプチド、またはポリヌクレオチド修飾及び／またはポリペプチド修飾（例えば、ポリペプチドの翻訳後修飾）の断片も、それらが選択的スプライシングによって生成された転写産物もしくは分解された転写産物に由来するか、または例えばタンパク質分解によるポリペプチドの翻訳後プロセシングに由来するかどうかにかかわらず、発現されたものとみなすべきである。「発現した遺伝子」には、ｍＲＮＡとしてポリヌクレオチドに転写され、その後、ポリペプチドに翻訳される遺伝子、及びＲＮＡに転写されるが、ポリペプチドに翻訳されない遺伝子（例えば、転移及びリボソームＲＮＡ）も含まれる。発現レベルは、当業者に公知の方法によって、及び本明細書に開示する方法によっても測定することができる。バイオマーカー（例えば、ＰＤ－Ｌ１）の発現レベルまたは量を用いて、がん（例えば、肺癌、例えば、ＮＳＣＬＣ、例えば、扁平上皮または非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患しており、特定の療法（例えば、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体の１回以上の投薬サイクルを含む療法）に応答するか、またはそこからベネフィットを得る可能性が高い対象を識別する／特徴決定することができる。

【０１５１】

試料中の本明細書に記載の様々なバイオマーカーの存在及び／または発現レベル／量は、いくつかの方法論によって分析することができ、免疫組織化学（「ＩＨＣ」）、ウェスタンブロット分析、免疫沈降、分子結合アッセイ、ＥＬＩＳＡ、ＥＬＩＦＡ、蛍光活性化細胞選別（「ＦＡＣＳ」）、ＭａｓｓＡＲＲＡＹ、プロテオミクス、定量的血液ベースアッセイ（例えば、血清ＥＬＩＳＡ）、生化学的酵素活性アッセイ、ｉｎ ｓｉｔｕハイブリダイゼーション、蛍光ｉｎ ｓｉｔｕハイブリダイゼーション（ＦＩＳＨ）、サザン分析、ノーザン分析、全ゲノムシーケンシング、超並列ＤＮＡシーケンシング（例えば、次世代シーケンシング）、ＮＡＮＯＳＴＲＩＮＧ（登録商標）、定量的リアルタイムＰＣＲ（ｑＲＴ－ＰＣＲ）及び例えば、分岐ＤＮＡ、ＳＩＳＢＡ、ＴＭＡなどの他の増幅型検出法を含むポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）、ＲＮＡ－Ｓｅｑ、マイクロアレイ分析、遺伝

子発現プロファイリング、及び／または遺伝子発現連鎖解析（「ＳＡＧＥ」）、ならびにタンパク質、遺伝子、及び／または組織アレイ分析によって実施することができる多種多様なアッセイのうちのいずれか１つを含むが、これらに限定されないこれらの方法論の多くは、当技術分野で公知であり、当業者に理解されている。遺伝子及び遺伝子産物の状態を評価するための一般的なプロトコールは、例えば、Ａｕｓｕｂｅｌ ｅｔ ａｌ．，ｅｄｓ．，１９９５，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ Ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｕｎｉｔｓ ２（ノーザンブロッティング）、４（サザンブロッティング）、１５（イムノブロッティング）、及び１８（ＰＣＲ分析）において見出される。多重化免疫アッセイ、例えば、Ｒｕｌｅｓ Ｂａｓｅｄ ＭｅｄｉｃｉｎｅまたはＭｅｓｏ Ｓｃａｌｅ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ（「ＭＳＤ」）から入手可能な多重化免疫アッセイもまた、使用してもよい。

【０１５２】

本明細書中で使用する「ＴＩＧＩＴ」または「Ｉｇ及びＩＴＩＭドメインを有するＴ細胞免疫受容体（Ｔ－ｃｅｌｌ ｉｍｍｕｎｏｒｅｃｅｐｔｏｒ ｗｉｔｈ Ｉｇ ａｎｄ ＩＴＩＭ ｄｏｍａｉｎｓ）」とは、特に断りのない限り、霊長類（例えば、ヒト）及びげっ歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳類を含む、任意の脊椎動物源由来の任意の天然のＴＩＧＩＴを指す。ＴＩＧＩＴはまた、当技術分野において、ＤＫＦＺｐ６６７Ａ２０５、ＦＬＪ３９８７３、Ｖセット及び免疫グロブリンドメイン含有タンパク質９、Ｖセット及び膜貫通ドメイン含有タンパク質３、ＶＳＩＧ９、ＶＳＴＭ３、ならびにＷＵＣＡＭとしても知られている。本用語は、「全長」の未プロセシングＴＩＧＩＴ（例えば、配列番号３０のアミノ酸配列を有する全長ヒトＴＩＧＩＴ）、及び細胞内でのプロセシングから生じる任意の形態のＴＩＧＩＴ（例えば、配列番号３１のアミノ酸配列を有する、シグナル配列を有さない未プロセシングヒトＴＩＧＩＴ）を包含する。本用語はまた、ＴＩＧＩＴの天然のバリアント、例えば、スプライスバリアントまたは対立遺伝子バリアントを包含する。例示的なヒトＴＩＧＩＴのアミノ酸配列は、例えば、ＵｎｉＰｒｏｔ登録番号Ｑ４９５Ａ１に見出し得る。

【０１５３】

本明細書中で使用する用語「ＰＤ－Ｌ１」または「プログラム細胞死リガンド１」とは、特に断りのない限り、霊長類（例えば、ヒト）及びげっ歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳類を含む任意の脊椎動物供給源由来の任意の天然のＰＤ－Ｌ１を指す。ＰＤ－Ｌ１はまた、当技術分野において、ＣＤ２７４分子、ＣＤ２７４抗原、Ｂ７ホモログ１、ＰＤＣＤ１リガンド１、ＰＤＣＤ１ＬＧ１、ＰＤＣＤ１Ｌ１、Ｂ７Ｈ１、ＰＤＬ１、プログラム死リガンド１、Ｂ７－Ｈ１、及びＢ７－Ｈとしても知られている。本用語はまた、ＰＤ－Ｌ１の天然に存在するバリアント、例えばスプライスバリアント、または対立遺伝子バリアントを包含する。例示的なヒトＰＤ－Ｌ１のアミノ酸配列は、ＵｎｉＰｒｏｔ登録番号Ｑ９ＮＺＱ７（配列番号３２）に見出し得る。

【０１５４】

用語「アンタゴニスト」は、最も広義に使用され、本明細書において開示する天然ポリペプチドの生物学的活性を部分的または完全に遮断、阻害、または中和する任意の分子を含む。適切なアンタゴニスト分子として、具体的には、アンタゴニスト抗体またはアンタゴニスト抗体断片（例えば、抗原結合断片）、天然ポリペプチドの断片またはアミノ酸配列バリアント、ペプチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、有機小分子が挙げられる。ポリペプチドのアンタゴニストの同定方法は、ポリペプチドを候補アンタゴニスト分子と接触させ、ポリペプチドに通常関連する１つ以上の生物学的活性の検出可能な変化を測定することを含み得る。

【０１５５】

用語「抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体」とは、十分な親和性でＴＩＧＩＴに結合し、それによりＴＩＧＩＴの生物学的活性を実質的または完全に阻害することができる抗体またはその抗原結合断片もしくはバリアントを指す。例えば、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、ＰＶＲ、ＰＶＲＬ２、及び／またはＰＶＲＬ３によるシグナル伝達を遮断して、

Ｔ細胞による機能的応答（例えば、増殖、サイトカイン産生、標的細胞死滅）を、抗原刺激に対する不全状態から回復させ得る。いくつかの例では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体が、別のＴＩＧＩＴ活性に影響を及ぼすことなく１つのＴＩＧＩＴ活性をアンタゴナイズし得ることが、当業者には理解されるであろう。例えば、本明細書に記載の特定の方法または使用において使用するための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、ＰＶＲ相互作用、ＰＶＲＬ３相互作用、またはＰＶＲＬ２相互作用のうちの１つに応答して、例えば、他のＴＩＧＩＴ相互作用のいずれにも影響を及ぼさないか、または最小限の影響に留めつつ、ＴＩＧＩＴ活性をアンタゴナイズする抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体である。一実施形態では、無関係の非ＴＩＧＩＴタンパク質への抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体の結合の程度は、例えば、放射免疫測定法（ＲＩＡ）による測定で、ＴＩＧＩＴへの抗体結合の約１０％未満である。特定の実施形態では、ＴＩＧＩＴに結合する抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、≦１μＭ、≦１００ｎＭ、≦１０ｎＭ、≦１ｎＭ、≦０．１ｎＭ、≦０．０１ｎＭ、または≦０．００１ｎＭ（例えば、10^{-8}Ｍ以下、例えば、10^{-8}Ｍ～10^{-13}Ｍ、例えば、10^{-9}Ｍ～10^{-13}Ｍ）の解離定数（K_D）を有する。特定の実施形態では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、異なる種に由来するＴＩＧＩＴ間で保存されているＴＩＧＩＴのエピトープ、または異種間反応性を可能にするＴＩＧＩＴ上のエピトープに結合する。一実施形態では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、チラゴルマブである。

【０１５６】

用語「抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体」とは、十分な親和性でＰＤ－Ｌ１に結合し、それによりＰＤ－Ｌ１の生物学的活性を実質的または完全に阻害する（例えば、ＰＤ－Ｌ１とその結合パートナー、例えば、ＰＤ－１、Ｂ７－１のうちの１つ以上との相互作用から生じるシグナル伝達を排除または妨害する）ことができる抗体またはその抗原結合断片もしくはバリアントを指す。例えば、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体は、ＰＤ－Ｌ１を介するシグナル伝達を媒介するＴリンパ球上で発現する細胞表面タンパク質を介してまたはそれにより、負の共刺激シグナルを低減し、機能障害性Ｔ細胞の機能障害性を、より低下させ得る（例えば、抗原認識へのエフェクター応答を増強する）。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体は、ＰＤ－Ｌ１のその結合パートナーへの結合を阻害する分子である。特定の態様では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体は、ＰＤ－１及び／またはＢ７－１へのＰＤ－Ｌ１の結合を阻害する。一実施形態では、無関係の非ＰＤ－Ｌ１タンパク質への抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体の結合の程度は、例えば放射免疫測定法（ＲＩＡ）による測定で、ＰＤ－Ｌ１への抗体結合の約１０％未満である。特定の実施形態では、ＰＤ－Ｌ１に結合する抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体は、≦１μＭ、≦１００ｎＭ、≦１０ｎＭ、≦１ｎＭ、≦０．１ｎＭ、≦０．０１ｎＭ、または≦０．００１ｎＭ（例えば、10^{-8}Ｍ以下、例えば、10^{-8}Ｍ～10^{-13}Ｍ、例えば、10^{-9}Ｍ～10^{-13}Ｍ）の解離定数（K_D）を有する。特定の実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体は、異なる種に由来するＰＤ－Ｌ１間で保存されているＰＤ－Ｌ１のエピトープに結合する。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体は、ＭＰＤＬ３２８０Ａ（アテゾリズマブ）、ＭＤＸ－１１０５、ＭＥＤＩ４７３６（デュルバルマブ）、ＹＷ２４３．５５．Ｓ７０、またはＭＳＢ００１０７１８Ｃ（アベルマブ）である。特定の態様では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体は、アテゾリズマブである。

【０１５７】

本明細書中で使用する場合、「投与する」とは、ある用量の化合物（例えば、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体または抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体）または組成物（例えば、医薬組成物、例えば、抗ＴＩＧＩＴ抗体及び／または抗ＰＤ－Ｌ１抗体を含む医薬組成物）を対象に与える方法を意味する。本明細書に記載の方法において利用する化合物及び／または組成物は、例えば、静脈内（例えば、静脈内注入により）、皮下、筋肉内、皮内、経皮的、動脈内、腹腔内、病巣内、頭蓋内、関節内、前立腺内、胸膜内、気管内、鼻腔内、硝子体内、膣内、直腸内、局所的（ｔｏｐｉｃａｌｌｙ）、腫瘍内、腹膜内、結膜下、小胞内、経粘膜、心膜内、臍帯内、眼球内、経口、局所的（ｔｏｐｉｃａｌｌｙ）、局

所的（ｌｏｃａｌｌｙ）、吸入、注射、注入、持続注入、標的細胞に直接的に流す局所灌流、カテーテル、洗浄、クリーム、または脂質組成物で投与することができる。投与方法は、様々な要因（例えば、投与する化合物または組成物、及び治療する病態、疾患、または障害の重症度）に応じて多様であり得る。

【０１５８】

本明細書における治療薬（例えば、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体または抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体）の「固定」用量または「一定」用量とは、患者の体重または体表面積（ＢＳＡ）に依らない、ヒト患者に投与する用量を指す。したがって、この固定用量または一定用量は、治療薬のｍｇ／ｋｇ用量またはｍｇ／ｍ^{2}用量としてではなく、むしろ絶対量（例えば、ｍｇ）として提供される。

【０１５９】

本明細書中で使用する場合、用語「治療」とは、臨床病理の経過中に治療されている個体または細胞の自然経過を改変するように設計された臨床的介入を指す。治療の望ましい効果には、疾患進行速度の遅延または減速、疾患状態の回復または緩和、及び寛解または予後の改善が含まれる。例えば、個体は、がん細胞の増殖の低減（またはその破壊）、疾患から生じる症状の軽減、疾患を患っている個体の生活の質の向上、疾患を治療するのに必要な他の医薬品の用量の減少、疾患の進行の遅延、及び／または個体の生存期間の延長を含むがこれらに限定されない、がんと関連する１つ以上の症状が軽減または排除される場合、良好に「治療される」。

【０１６０】

本明細書中で使用する場合、「併用して」とは、１つの治療法を別の治療法に加えて施行することを指す。したがって、「併用して」とは、個体に対して、１つの治療法を別の治療法の施行前、施行中、または施行後に施行することを指す。

【０１６１】

「障害」または「疾患」とは、ある程度の異常な細胞増殖、例えば、がん、例えば、肺癌、例えば、ＮＳＣＬＣ、例えば、扁平上皮または非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に関連する障害を含むがこれらに限定されない、治療からベネフィットを得るであろう任意の状態である。

【０１６２】

免疫機能不全に関しての用語「機能不全」とは、抗原刺激に対する免疫応答性が低下した状態を指す。

【０１６３】

本明細書中で使用する場合、用語「機能不全」には、抗原認識に対する不応性または無応答性、特に、抗原認識を下流のＴ細胞エフェクター機能、例えば増殖、サイトカイン産生（例えばγインターフェロン）、及び／または標的細胞死滅に変換する能力の障害も含まれる。

【０１６４】

用語「がん」及び「がん性」とは、一般的には無秩序な細胞増殖を特徴とする哺乳類における生理学的状態を指すか、または説明する。がんの例として、癌腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、及び白血病、またはリンパ系悪性腫瘍が挙げられるが、これらに限定されない。そのようながんのさらに特定の例として、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮または非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ）、肺の腺癌、または扁平上皮癌（例えば、上皮扁平上皮癌）；食道癌；腹膜癌；肝細胞癌；胃腸癌及び胃腸間質癌を含む胃癌；膵臓癌；膠芽腫；子宮頸癌；卵巣癌；肝癌；膀胱癌（例えば、尿路上皮性膀胱癌（ＵＢＣ）、筋層浸潤性膀胱癌（ＭＩＢＣ）、及びＢＣＧ難治性非筋層浸潤性膀胱癌（ＮＭＩＢＣ））；尿路癌；肝癌；乳癌（例えば、ＨＥＲ２＋乳癌、ならびにエストロゲン受容体（ＥＲ－）陰性、プロゲステロン受容体（ＰＲ－）陰性、及びＨＥＲ２（ＨＥＲ２－）陰性の三種陰性乳癌（ＴＮＢＣ））

；結腸癌；直腸癌；結腸直腸癌；子宮内膜癌または子宮癌；唾液腺癌；腎臓癌または腎癌（例えば、腎細胞癌（ＲＣＣ））；前立腺癌；外陰癌；甲状腺癌；肝細胞癌；肛門癌；陰茎癌；表在拡大型黒色腫、悪性黒子黒色腫、末端黒子型黒色腫、及び結節性黒色腫を含むメラノーマ；多発性骨髄腫及びＢ細胞リンパ腫（低悪性度／濾胞性非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）を含む）；小リンパ球性（ＳＬ）ＮＨＬ；中悪性度／濾胞性ＮＨＬ；中悪性度びまん性ＮＨＬ；高悪性度免疫芽球性ＮＨＬ；高悪性度リンパ芽球性ＮＨＬ；高悪性度小型非切れこみ核細胞性ＮＨＬ、巨大腫瘤病変ＮＨＬ、マントル細胞リンパ腫、ＡＩＤＳ関連リンパ腫、及びワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症；慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）；急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）；急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）；有毛細胞白血病；慢性骨髄芽球性白血病（ＣＭＬ）；移植後リンパ増殖性障害（ＰＴＬＤ）；骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、ならびに母斑症に関連する異常な血管増殖、浮腫（例えば、脳腫瘍に関連する浮腫）、メーグス症候群、脳癌、頭頸部癌、及び関連する転移が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１６５】

用語「腫瘍」とは、悪性または良性に関わらず、すべての腫瘍性細胞の成長及び増殖、ならびにすべての前がん性及びがん性の細胞及び組織を指す。用語「がん」、「がん性」、「細胞増殖性障害」、「増殖性障害」、及び「腫瘍」は、本明細書中で言及される場合、相互排他的ではない。

【０１６６】

「腫瘍免疫」とは、腫瘍が免疫認識及びクリアランスを回避するプロセスを指す。したがって、治療概念として、腫瘍免疫は、そのような回避が減弱され、腫瘍が免疫系によって認識及び攻撃される場合に「治療される」。腫瘍認識の例として、腫瘍結合、腫瘍退縮、及び腫瘍クリアランスが挙げられる。

【０１６７】

本明細書中で使用する場合、「転移」は、その原発部位から体内の他の場所へのがんの拡散を意味する。がん細胞は、原発腫瘍から離脱し、リンパ管及び血管に浸透し、血流を通じて循環し、体内の他の場所の正常組織内の遠位病巣で成長する（転移する）ことができる。転移は、局所的または遠位であり得る。転移は、腫瘍細胞が原発腫瘍から離脱し、血流を通じて移動し、遠位部位で停止することを条件とする逐次プロセスである。新規部位で細胞は血液供給を確立し、増殖して生命を脅かす細胞塊を形成し得る。腫瘍細胞内の刺激性分子経路と阻害性分子経路の両方がこの挙動を調節し、遠隔部位における腫瘍細胞と宿主細胞との間の相互作用もまた重要である。

【０１６８】

用語「抗がん療法」とは、がん（例えば、肺癌、例えば、ＮＳＣＬＣ、例えば、扁平上皮または非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））の治療に有用な療法を指す。抗がん治療薬の例として、例えば、免疫調節薬（例えば、免疫調節薬（例えば、１つ以上の免疫共抑制性受容体（例えば、ＴＩＧＩＴ、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ－４、ＬＡＧ３、ＴＩＭ３、ＢＴＬＡ、及び／またはＶＩＳＴＡから選択される１つ以上の免疫共抑制性受容体）を低減または阻害する薬剤、例えば、ＣＴＬＡ－４アンタゴニスト、例えば、抗ＣＴＬＡ－４アンタゴニスト抗体（例えば、イピリムマブ（ＹＥＲＶＯＹ（登録商標））、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、または抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体、あるいは１つ以上の免疫共刺激性受容体（例えば、ＣＤ２２６、ＯＸ－４０、ＣＤ２８、ＣＤ２７、ＣＤ１３７、ＨＶＥＭ、及び／またはＧＩＴＲから選択される１つ以上の免疫共刺激性受容体）を増大または活性化する薬剤、例えば、ＯＸ－４０アゴニスト、例えばＯＸ－４０アゴニスト抗体）、化学療法剤、成長阻害剤、細胞傷害剤、放射線療法で使用される薬剤、抗血管新生剤、アポトーシス剤、抗チューブリン剤、及びがんを治療するためのその他の薬剤が挙げられるが、これらに限定されない。これらの組み合わせも、本発明に含まれる。

【０１６９】

本明細書中で使用する用語「細胞傷害性薬剤」とは、細胞機能を阻害もしくは阻止する、及び／または細胞死もしくは破壊を引き起こす物質を指す。細胞傷害性薬剤として、放射性同位体（例えば、At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}、P^{32}、Pb^{212}、及びＬｕの放射性同位体）；化学療法剤もしくは化学療法薬（例えば、メトトレキサート、アドリアマイシン、ビンカアルカロイド（ビンクリスチン、ビンブラスチン、エトポシド）、ドキソルビシン、メルファラン、マイトマイシンＣ、クロラムブシル、ダウノルビシン、または他のインターカレート剤）；成長阻害剤；核酸分解酵素等の酵素及びその断片；抗生物質；毒素、例えば、細菌、真菌、植物、または動物起源の低分子毒素または酵素活性毒素（その断片及び／またはバリアントを含む）；ならびに以下に記載する様々な抗腫瘍薬または抗がん薬が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１７０】

「化学療法剤」は、がんの治療に有用な化学化合物を含む。化学療法剤の例として、エルロチニブ（ＴＡＲＣＥＶＡ（登録商標）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ／ＯＳＩ Ｐｈａｒｍ.）、ボルテゾミブ（ＶＥＬＣＡＤＥ（登録商標）、Ｍｉｌｌｅｎｎｉｕｍ Ｐｈａｒｍ.）、ジスルフィラム、没食子酸エピガロカテキン、サリノスポラミドＡ、カーフィルゾミブ、１７－ＡＡＧ（ゲルダナマイシン）、ラディシコール、乳酸デヒドロゲナーゼＡ（ＬＤＨ－Ａ）、フルベストラント（ＦＡＳＬＯＤＥＸ（登録商標）、ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）、スニチブ（ｓｕｎｉｔｉｂ）（ＳＵＴＥＮＴ（登録商標）、Ｐｆｉｚｅｒ／Ｓｕｇｅｎ）、レトロゾール（ＦＥＭＡＲＡ（登録商標）、Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、メシル酸イマチニブ（ＧＬＥＥＶＥＣ（登録商標）、Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、フィナスネート（ｆｉｎａｓｕｎａｔｅ）（ＶＡＴＡＬＡＮＩＢ（登録商標）、Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、オキサリプラチン（ＥＬＯＸＡＴＩＮ（登録商標）、Ｓａｎｏｆｉ）、５－ＦＵ（５－フルオロウラシル）、ロイコボリン、ラパマイシン（シロリムス、ＲＡＰＡＭＵＮＥ（登録商標）、Ｗｙｅｔｈ）、ラパチニブ（ＴＹＫＥＲＢ（登録商標）、ＧＳＫ５７２０１６、Ｇｌａｘｏ Ｓｍｉｔｈ Ｋｌｉｎｅ）、ロナファミブ（Ｌｏｎａｆａｍｉｂ）（ＳＣＨ ６６３３６）、ソラフェニブ（ＮＥＸＡＶＡＲ（登録商標）、Ｂａｙｅｒ Ｌａｂｓ）、ゲフィチニブ（ＩＲＥＳＳＡ（登録商標）、ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）、ＡＧ１４７８、アルキル化剤、例えばチオテパ及びＣＹＴＯＸＡＮ（登録商標）シクロホスファミド；アルキルスルホネート、例えばブスルファン、インプロスルファン、及びピポスルファン；アジリジン、例えばベンゾドーパ（ｂｅｎｚｏｄｏｐａ）、カルボコン、メツレドーパ（ｍｅｔｕｒｅｄｏｐａ）、及びウレドーパ（ｕｒｅｄｏｐａ）；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホルアミド、及びトリメチロメラミンを含む、エチレンイミン及びメチラメラミン（ｍｅｔｈｙｌａｍｅｌａｍｉｎｅ）；アセトゲニン（特に、ブラタシン及びブラタシノン）；カンプトテシン（トポテカン及びイリノテカンを含む）；ブリオスタチン；カリスタチン；ＣＣ－１０６５（そのアゾゼレシン、カルゼレシン、及びビゼレシン合成類似体を含む）；クリプトフィシン（特に、クリプトフィシン１及びクリプトフィシン８）；副腎皮質ステロイド（プレドニゾン及びプレドニゾロンを含む）；酢酸シプロテロン；フィナステリド及びデュタステリドを含む５α－還元酵素）；ボリノスタット、ロミデプシン、パノビノスタット、バルプロ酸、モセチノスタットドラスタチン；アルデスロイキン、タルクデュオカルマイシン（合成類似体ＫＷ－２１８９及びＣＢ１－ＴＭ１を含む）；エロイテロビン（ｅｌｅｕｔｈｅｒｏｂｉｎ）；パンクラチスタチン；サルコジクチイン；スポンジスタチン（ｓｐｏｎｇｉｓｔａｔｉｎ）；ナイトロジェンマスタード、例えばクロラムブシル、クロマファジン（ｃｈｌｏｍａｐｈａｚｉｎｅ）、クロロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩（ｍｅｃｈｌｏｒｅｔｈａｍｉｎｅ ｏｘｉｄｅ ｈｙｄｒｏｃｈｌｏｒｉｄｅ）、メルファラン、ノベムビシン（ｎｏｖｅｍｂｉｃｈｉｎ）、フェネステリン（ｐｈｅｎｅｓｔｅｒｉｎｅ）、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタード；ニトロソ尿素、例えばカルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、及びラニムヌスチン（ｒａｎｉｍｎｕｓｔ

ｉｎｅ）；抗生物質、例えば、エンジイン抗生物質（例えば、カリケアマイシン、特にカリケアマイシンγ１Ｉ及びカリケアマイシンω１Ｉ（Ａｎｇｅｗ Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔｌ．Ｅｄ．Ｅｎｇｌ． １９９４ ３３：１８３－１８６）；ダイネミシンＡを含むダイネミシン；クロドロネートなどのビスホスホネート；エスペラミシン；ならびにネオカルジノスタチンクロモフォア及び関連色素タンパク質エネジイン抗生物質発色団）、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、オースラマイシン（ａｕｔｈｒａｍｙｃｉｎ）、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン、カミノマイシン（ｃａｍｉｎｏｍｙｃｉｎ）、カルジノフィリン、クロモマイシニス、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、６－ジアゾ－５－オキソ－Ｌ－ノルロイシン、ＡＤＲＩＡＭＹＣＩＮ（登録商標）（ドキソルビシン）、モルホリノ－ドキソルビシン、シアノモルホリノ－ドキソルビシン、２－ピロリノ－ドキソルビシン、及びデオキシドキソルビシン）、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシンＣなどのマイトマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、ケラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメックス、ジノスタチン、ゾルビシン、メトトレキサート及び５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）などの代謝拮抗薬；デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトレキサートなどの葉酸類似体；フルダラビン、６－メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニンなどのプリン類似体；アンシタビン、アザシチジン、６－アザウリジン、カルモフール、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロキシウリジンなどのピリミジン類似体；カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトンなどのアンドロゲン；アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタンなどの抗副腎剤；フロリン酸などの葉酸補液；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；エニルウラシル；アムサクリン；ベストラブシル；ビサントレン；エダトレキサート；デフォファミン（ｄｅｆｏｆａｍｉｎｅ）；デメコルシン；ジアジクオン；エルホミチン（ｅｌｆｏｍｉｔｈｉｎｅ）；酢酸エリプチニウム；エポチロン；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシウレア；レンチナン；ロニダイニン、マイタンシン及びアンサミトシンなどのマイタンシノイド；ミトグアゾン、ミトキサントロン、モピダンノール（ｍｏｐｉｄａｍｎｏｌ）、ニトラエリン、ペントスタチン；フェナメト；ピラルビシン；ロソキサントロン；ポドフィリン酸；２－エチルヒドラジド；プロカルバジン；ＰＳＫ（登録商標）多糖複合体（ＪＨＳ Ｎａｔｕｒａｌ Ｐｒｏｄｕｃｔｓ，Ｅｕｇｅｎｅ，Ｏｒｅｇ．）、ラゾキサン；リゾキシン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジコン；２，２’，２’’－トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン（特にＴ－２トキシン、ベラキュリンＡ、ロリジンＡ、及びアングイジン）；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピポブロマン；ガシトシン（ｇａｃｙｔｏｓｉｎｅ）；アラビノシド（「Ａｒａ－Ｃ」）；シクロホスファミド；チオテパ；タキソイド、例えば、ＴＡＸＯＬ（パクリタキセル；Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ，Ｐｒｉｎｃｅｔｏｎ，Ｎ．Ｊ．）、ＡＢＲＡＸＡＮＥ（登録商標）（発色団フリー）、パクリタキセルのアルブミン改変ナノ粒子製剤（Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐａｒｔｎｅｒｓ，Ｓｃｈａｕｍｂｅｒｇ，Ｉｌｌ．）、及びＴＡＸＯＴＥＲＥ（登録商標）（ドセタキセル、ドキセタキセル（ｄｏｘｅｔａｘｅｌ）；Ｓａｎｏｆｉ－Ａｖｅｎｔｉｓ）；クロランブシル（ｃｈｌｏｒａｎｍｂｕｃｉｌ）；ＧＥＭＺＡＲ（登録商標）（ゲムシタビン）；６－チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキサート；シスプラチン及びカルボプラチンなどの白金類似体；ビンブラスチン；エトポシド（ＶＰ－１６）；イホスファミド；ミトキサントロン；ビンクリスチン；ＮＡＶＥＬＢＩＮＥ（登録商標）（ビノレルビン）；ノバントロン；テニポシド；エダトレキサート；ダウノマイシン；アミノプテリン；カペシタビン（ＸＥＬＯＤＡ（登録商標））；イバンドロネート；ＣＰＴ－１１；トポイソメラーゼ阻害剤ＲＦＳ２０００；ジフルオロメチルオルニチン（ＤＭＦＯ）；レチノイン酸などのレチノイド；ならびに上記のうちのいずれかの薬学的に許容される塩、酸、及び誘導

体が挙げられる。

【０１７１】

化学療法剤としてはまた、（ｉ）抗エストロゲン剤及び選択的エストロゲン受容体調節剤（ＳＥＲＭ）などの、腫瘍に対してホルモン作用を調節または阻害するように作用する抗ホルモン剤、例えば、タモキシフェン（ＮＯＬＶＡＤＥＸ（登録商標）；クエン酸タモキシフェンを含む）、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、イドキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、ＬＹ１１７０１８、オナプリストン、及びＦＡＲＥＳＴＯＮ（登録商標）（クエン酸トレミフェン）；（ｉｉ）副腎におけるエストロゲン産生を調節するアロマターゼ酵素を阻害する、アロマターゼ阻害剤、例えば、４（５）－イミダゾール、アミノグルテチミド、ＭＥＧＡＳＥ（登録商標）（酢酸メゲストロール）、ＡＲＯＭＡＳＩＮ（登録商標）（エキセメスタン；Ｐｆｉｚｅｒ）、ホルメスタン、ファドロゾール、ＲＩＶＩＳＯＲ（登録商標）（ボロゾール）、ＦＥＭＡＲＡ（登録商標）（レトロゾール；Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、及びＡＲＩＭＩＤＥＸ（登録商標）（アナストロゾール；ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）；（ｉｉｉ）抗アンドロゲン剤、例えば、フルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、ロイプロリド、及びゴセレリン；ブセレリン、トリプトレリン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ジエチルスチルベストロール、プレマリン、フルオキシメステロン、すべてのトランスレチオニン酸、フェンレチニド、ならびにトロキサシタビン（１，３－ジオキソランヌクレオシドシトシン類似体）；（ｉｖ）タンパク質キナーゼ阻害剤（例えば、ＡＦ－８０２（ＣＨ－５４２４８０２またはアレクチニブとしても知られる）などの未分化リンパ腫キナーゼ（Ａｌｋ）阻害剤）；（ｖ）脂質キナーゼ阻害剤；（ｖｉ）アンチセンスオリゴヌクレオチド、特に、異常な細胞増殖に関与するシグナル伝達経路における遺伝子の発現を阻害するアンチセンスオリゴヌクレオチド、例えば、ＰＫＣ－α、Ｒａｌｆ、及びＨ－Ｒａｓ；（ｖｉｉ）リボザイム、例えば、ＶＥＧＦ発現阻害剤（例えば、ＡＮＧＩＯＺＹＭＥ（登録商標））及びＨＥＲ２発現阻害剤；（ｖｉｉｉ）遺伝子療法ワクチンなどのワクチン、例えば、ＡＬＬＯＶＥＣＴＩＮ（登録商標）、ＬＥＵＶＥＣＴＩＮ（登録商標）、及びＶＡＸＩＤ（登録商標）；ＰＲＯＬＥＵＫＩＮ（登録商標）、ｒＩＬ－２；トポイソメラーゼ１阻害剤、例えば、ＬＵＲＴＯＴＥＣＡＮ（登録商標）；ＡＢＡＲＥＬＩＸ（登録商標）ｒｍＲＨ；ならびに（ｉｘ）上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸、及び誘導体が挙げられる。

【０１７２】

化学療法剤としてはまた、抗体、例えば、アレムツズマブ（Ｃａｍｐａｔｈ）、ベバシズマブ（ＡＶＡＳＴＩＮ（登録商標）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）；セツキシマブ（ＥＲＢＩＴＵＸ（登録商標）、Ｉｍｃｌｏｎｅ）；パニツムマブ（ＶＥＣＴＩＢＩＸ（登録商標）、Ａｍｇｅｎ）、リツキシマブ（ＲＩＴＵＸＡＮ（登録商標）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ／Ｂｉｏｇｅｎ　Ｉｄｅｃ）、ペルツズマブ（ＯＭＮＩＴＡＲＧ（登録商標）、２Ｃ４、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）、トラスツズマブ（ＨＥＲＣＥＰＴＩＮ（登録商標）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）、トシツモマブ（Ｂｅｘｘａｒ、Ｃｏｒｉｘｉａ）、及び抗体薬物複合体、ゲムツズマブオゾガマイシン（ＭＹＬＯＴＡＲＧ（登録商標）、Ｗｙｅｔｈ）が挙げられる。本発明の化合物と併用する薬剤としての治療可能性を有する追加のヒト化モノクローナル抗体として：アポリズマブ、アセリズマブ、アトリズマブ、バピネオズマブ、ビバツズマブメルタンシン、カンツズマブメルタンシン、セデリズマブ、セルトリズマブペゴール、シドフシツズマブ、シドツズマブ、ダクリズマブ、エクリズマブ、エファリズマブ、エプラツズマブ、エルリズマブ、フェルビズマブ、フォントリズマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、イノツズマブオゾガマイシン、イピリムマブ、ラベツズマブ、リンツズマブ、マツズマブ、メポリズマブ、モタビズマブ、モトビズマブ、ナタリズマブ、ニモツズマブ、ノロビズマブ、ヌマビズマブ、オクレリズマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、パスコリズマブ、ペクフシツズマブ、ペクツズマブ、パキセリズマブ、ラリビズマブ、ラニビズマブ、レスリビズマブ、レスリズマブ、レシビズマブ、ロベリズマブ、ルプリズマブ、シブロツズマブ、シプリズマブ、ソンツズマブ、タカツズマブテトラキセタン、タドシズマブ、タリズマブ、テフィバズマブ、トシリズマブ、トラリズマブ、ツコツズマブセルモロイキ

ン、ツクシツズマブ、ウマビズマブ、ウルトキサズマブ、ウステキヌマブ、ビジリズマブ、及びインターロイキン－１２　ｐ４０タンパク質を認識するように遺伝子改変された排他的にヒト配列の組換え全長ＩｇＧ１λ抗体である、抗インターロイキン－１２（ＡＢＴ－８７４／Ｊ６９５、Ｗｙｅｔｈ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　ａｎｄ　Ａｂｂｏｔｔ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）が挙げられる。

【０１７３】

化学療法剤としてはまた、ＥＧＦＲに結合するか、さもなければそれと直接相互作用し、そのシグナル伝達活性を阻止または低下させる化合物を指す「ＥＧＦＲ阻害剤」も挙げられ、これは「ＥＧＦＲアンタゴニスト」とも呼ばれる。そのような薬剤の例として、ＥＧＦＲに結合する抗体及び小分子が挙げられる。ＥＧＦＲに結合する抗体の例として、ＭＡｂ５７９（ＡＴＣＣ　ＣＲＬ　ＨＢ８５０６）、ＭＡｂ４５５（ＡＴＣＣ　ＣＲＬ　ＨＢ８５０７）、ＭＡｂ２２５（ＡＴＣＣ　ＣＲＬ　８５０８）、ＭＡｂ５２８（ＡＴＣＣ　ＣＲＬ　８５０９）（米国特許第４，９４３，５３３号，Ｍｅｎｄｅｌｓｏｈｎ　ｅｔ　ａｌ．を参照のこと）、ならびにそのバリアント、例えば、キメラ化２２５（Ｃ２２５またはセツキシマブ；ＥＲＢＵＴＩＸ（登録商標））及び再成形ヒト２２５（Ｈ２２５）（ＷＯ９６／４０２１０，Ｉｍｃｌｏｎｅ　Ｓｙｓｔｅｍｓ　Ｉｎｃ．を参照のこと）；ＩＭＣ－１１Ｆ８，完全ヒトＥＧＦＲ標的化抗体（Ｉｍｃｌｏｎｅ）；ＩＩ型変異型ＥＧＦＲに結合する抗体（米国特許第５，２１２，２９０号）；米国特許第５，８９１，９９６号に記載されるようにＥＧＦＲに結合するヒト化抗体及びキメラ抗体；ならびにＥＧＦＲに結合するヒト抗体、例えばＡＢＸ－ＥＧＦまたはパニツムマブ（ＷＯ９８／５０４３３，Ａｂｇｅｎｉｘ／Ａｍｇｅｎを参照のこと）；ＥＭＤ５５９００（Ｓｔｒａｇｌｉｏｔｔｏ　ｅｔ　ａｌ．Ｅｕｒ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ　３２Ａ：６３６－６４０（１９９６））；ＥＧＦＲに対するヒト化ＥＧＦＲ抗体であり、ＥＧＦＲ結合についてＥＧＦ及びＴＧＦ－αの両方と競合するＥＭＤ７２００（マツズマブ）（ＥＭＤ／Ｍｅｒｃｋ）；ヒトＥＧＦＲ抗体、ＨｕＭａｘ－ＥＧＦＲ（ＧｅｎＭａｂ）；Ｅ１．１、Ｅ２．４、Ｅ２．５、Ｅ６．２、Ｅ６．４、Ｅ２．１１、Ｅ６．３、及びＥ７．６．　３として公知であり、米国特許第６，２３５，８８３号に記載される完全ヒト抗体；ＭＤＸ－４４７（Ｍｅｄａｒｅｘ　Ｉｎｃ）；ならびにｍＡｂ８０６またはヒト化ｍＡｂ８０６（Ｊｏｈｎｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．　Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７９（２９）：３０３７５－３０３８４（２００４））が挙げられる。抗ＥＧＦＲ抗体を細胞傷害剤と複合体化し、それにより免疫複合体を生成してもよい（例えば、ＥＰ６５９，４３９Ａ２，Ｍｅｒｃｋ　Ｐａｔｅｎｔ　ＧｍｂＨを参照のこと）。ＥＧＦＲアンタゴニストとして、米国特許第５，６１６，５８２号、第５，４５７，１０５号、第５，４７５，００１号、第５，６５４，３０７号、第５，６７９，６８３号、第６，０８４，０９５号、第６，２６５，４１０号、第６，４５５，５３４号、第６，５２１，６２０号、第６，５９６，７２６号、第６，７１３，４８４号、第５，７７０，５９９号、第６，１４０，３３２号、第５，８６６，５７２号、第６，３９９，６０２号、第　６，３４４，４５９号、第６，６０２，８６３号、第６，３９１，８７４号、第６，３４４，４５５号、第５，７６０，０４１号、第６，００２，００８号、及び第５，７４７，４９８号、ならびに以下のＰＣＴ公開：ＷＯ９８／１４４５１、ＷＯ９８／５００３８、ＷＯ９９／０９０１６、及びＷＯ９９／２４０３７に記載される化合物などの小分子が挙げられる。特定の小分子ＥＧＦＲアンタゴニストとして、ＯＳＩ－７７４（ＣＰ－３５８７７４、エルロチニブ、ＴＡＲＣＥＶＡ（登録商標）　Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ／ＯＳＩ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）；ＰＤ１８３８０５（ＣＩ１０３３、２－プロペンアミド、Ｎ－［４－［（３－クロロ－４－フルオロフェニル）アミノ］－７－［３－（４－モルホリニル）プロポキシ］－６－キナゾリニル］－，ジヒドロクロリド、Ｐｆｉｚｅｒ　Ｉｎｃ．）；ＺＤ１８３９、ゲフィチニブ（ＩＲＥＳＳＡ（登録商標））４－（３’－クロロ－４’－フルオロアニリノ）－７－メトキシ－６－（３－モルホリノプロポキシ）キナゾリン、ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）；ＺＭ１０５１８０（（６－アミノ－４－（３－メチルフェニル－アミノ）－キナゾリン、Ｚｅｎｅｃａ）；ＢＩＢＸ－１３８２（Ｎ８－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－Ｎ２－（１－メチル－ピペリジン－４

－イル）－ピリミド［５，４－ｄ］ピリミジン－２，８－ジアミン、Ｂｏｅｈｒｉｎｇｅｒ Ｉｎｇｅｌｈｅｉｍ）；ＰＫＩ－１６６（（Ｒ）－４－［４－［（１－フェニルエチル）アミノ］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－フェノール）；（Ｒ）－６－（４－ヒドロキシフェニル）－４－［（１－フェニルエチル）アミノ］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン）；ＣＬ－３８７７８５（Ｎ－［４－［（３－ブロモフェニル）アミノ］－６－キナゾリニル］－２－ブチンアミド）；ＥＫＢ－５６９（Ｎ－［４－［（３－クロロ－４－フルオロフェニル）アミノ］－３－シアノ－７－エトキシ－６－キナゾリニル］－４－（ジメチルアミノ）－２－ブチンアミド）（Ｗｙｅｔｈ）；ＡＧ１４７８（Ｐｆｉｚｅｒ）；ＡＧ１５７１（ＳＵ５２７１、Ｐｆｉｚｅｒ）；及びデュアルＥＧＦＲ／ＨＥＲ２チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、ラパチニブ（ＴＹＫＥＲＢ（登録商標）、ＧＳＫ５７２０１６またはＮ－［３－クロロ－４－［（３－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル］－６［５［［［２メチルスルホニル）エチル］アミノ］メチル］－２－フラニル］－４－キナゾリンアミン）が挙げられる。

【０１７４】

化学療法剤としてはまた、「チロシンキナーゼ阻害剤」、例えば、前段落に記載のＥＧＦＲ標的化薬物；ＡＦ－８０２（ＣＨ－５４２４８０２またはアレクチニブとしても知られる）、ＡＳＰ３０２６、Ｘ３９６、ＬＤＫ３７８、ＡＰ２６１１３、クリゾチニブ（ＸＡＬＫＯＲＩ（登録商標））、及びセリチニブ（ＺＹＫＡＤＩＡ（登録商標））などの未分化リンパ腫キナーゼ（Ａｌｋ）阻害剤を含むインスリン受容体チロシンキナーゼの阻害剤；小分子ＨＥＲ２チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、Ｔａｋｅｄａから入手可能なＴＡＫ１６５；ＥｒｂＢ２受容体チロシンキナーゼの経口選択的阻害剤であるＣＰ－７２４，７１４（Ｐｆｉｚｅｒ及びＯＳＩ）；デュアルＨＥＲ阻害剤、例えば、ＥＧＦＲと優先的に結合するが、ＨＥＲ２及びＥＧＦＲ過剰発現細胞の両方を阻害するＥＫＢ－５６９（Ｗｙｅｔｈから入手可能）；ラパチニブ（ＧＳＫ５７２０１６；Ｇｌａｘｏ－ＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅから入手可能）、経口ＨＥＲ２及びＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤；ＰＫＩ－１６６（Ｎｏｖａｒｔｉｓから入手可能）；汎ＨＥＲ阻害剤、例えば、カネルチニブ（ＣＩ－１０３３；Ｐｈａｒｍａｃｉａ）；Ｒａｆ－１阻害剤、例えば、Ｒａｆ－１シグナル伝達を阻害するＩＳＩＳ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓから入手可能なアンチセンス薬剤ＩＳＩＳ－５１３２；非ＨＥＲ標的化チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、メシル酸イマチニブ（ＧＬＥＥＶＥＣ（登録商標）、Ｇｌａｘｏ ＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅから入手可能）；多重標的化チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、スニチニブ（ＳＵＴＥＮＴ（登録商標）、Ｐｆｉｚｅｒから入手可能）；ＶＥＧＦ受容体チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、バタラニブ（ＰＴＫ７８７／ＺＫ２２２５８４、Ｎｏｖａｒｔｉｓ／Ｓｃｈｅｒｉｎｇ ＡＧから入手可能）；ＭＡＰＫ細胞外調節キナーゼＩ阻害剤ＣＩ－１０４０（Ｐｈａｒｍａｃｉａから入手可能）；キナゾリン、例えば、ＰＤ１５３０３５，４－（３－クロロアニリノ）キナゾリン；ピリドピリミジン；ピリミドピリミジン；ピロロピリミジン、例えば、ＣＧＰ５９３２６、ＣＧＰ６０２６１、及びＣＧＰ６２７０６；ピラゾロピリミジン、４－（フェニルアミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン；クルクミン（ジフェルロイルメタン、４，５－ビス（４－フルオロアニリノ）フタルイミド）；ニトロチオフェン部分を含有するチルホスチン；ＰＤ－０１８３８０５（Ｗａｒｎｅｒ－Ｌａｍｂｅｒ）；アンチセンス分子（例えば、ＨＥＲコード核酸に結合するアンチセンス分子）；キノキサリン（米国特許第５，８０４，３９６号）；トリホスチン（米国特許第５，８０４，３９６号）；ＺＤ６４７４（Ａｓｔｒａ Ｚｅｎｅｃａ）；ＰＴＫ－７８７（Ｎｏｖａｒｔｉｓ／Ｓｃｈｅｒｉｎｇ ＡＧ）；ＣＩ－１０３３（Ｐｆｉｚｅｒ）などの汎ＨＥＲ阻害剤；Ａｆｆｉｎｉｔａｃ（ＩＳＩＳ３５２１、Ｉｓｉｓ／Ｌｉｌｌｙ）；メシル酸イマチニブ（ＧＬＥＥＶＥＣ（登録商標））；ＰＫＩ１６６（Ｎｏｖａｒｔｉｓ）；ＧＷ２０１６（Ｇｌａｘｏ ＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ）；ＣＩ－１０３３（Ｐｆｉｚｅｒ）；ＥＫＢ－５６９（Ｗｙｅｔｈ）；セマキシニブ（Ｐｆｉｚｅｒ）；ＺＤ６４７４（Ａｓｔｒａ Ｚｅｎｅｃａ）；ＰＴＫ－７８７（Ｎｏｖａｒｔｉｓ／Ｓｃｈｅｒｉｎｇ ＡＧ）；ＩＮＣ－１Ｃ１１（Ｉｍｃｌｏｎｅ）、ラパマイシン（シロリムス、ＲＡＰＡＭＵＮＥ（登録

商標））；または以下の特許公報のいずれかに記載される阻害剤が挙げられる：米国特許第５，８０４，３９６号；ＷＯ１９９９／０９０１６（Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｃｙａｎａｍｉｄ）；ＷＯ１９９８／４３９６０（Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｃｙａｎａｍｉｄ）；ＷＯ１９９７／３８９８３（Ｗａｒｎｅｒ Ｌａｍｂｅｒｔ）；ＷＯ１９９９／０６３７８（Ｗａｒｎｅｒ Ｌａｍｂｅｒｔ）；ＷＯ１９９９／０６３９６（Ｗａｒｎｅｒ Ｌａｍｂｅｒｔ）；ＷＯ１９９６／３０３４７（Ｐｆｉｚｅｒ，Ｉｎｃ）；ＷＯ１９９６／３３９７８（Ｚｅｎｅｃａ）；ＷＯ１９９６／３３９７（Ｚｅｎｅｃａ）及びＷＯ１９９６／３３９８０（Ｚｅｎｅｃａ）。

【０１７５】

化学療法剤としてはまた、デキサメタゾン、インターフェロン、コルヒチン、メトプリン、シクロスポリン、アンホテリシン、メトロニダゾール、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、アミホスチン、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、ＢＣＧ生菌、ベバクジマブ、ベキサロテン、クラドリビン、クロファラビン、ダルベポエチンα、デニロイキン、デクスラゾキサン、エポエチンα、エルロチニブ、フィルグラスチム、酢酸ヒストレリン、イブリツモマブ、インターフェロンα－２ａ、インターフェロンα－２ｂ、レナリドミド、レバミゾール、メスナ、メトキサレン、ナンドロロン、ネララビン、ノフェツモマブ、オプレルベキン、パリフェルミン、パミドロネート、ペガデマーゼ、ペグアスパルガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセド二ナトリウム、プリカマイシン、ポルフィマーナトリウム、キナクリン、ラスブリカーゼ、サルグラモスチム、テモゾロミド、ＶＭ－２６、６－ＴＧ、トレミフェン、トレチノイン、ＡＴＲＡ、バルルビシン、ゾレドロネート、及びゾレドロン酸、ならびにその薬学的に許容される塩が挙げられる。

【０１７６】

化学療法剤としてはまた、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酢酸コルチゾン、ピバリン酸チクソコルトール、トリアムシノロンアセトニド、トリアムシノロンアルコール、モメタゾン、アムシノニド、ブデソニド、デソニド、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、ベタメタゾン、リン酸ベタメタゾンナトリウム、デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、フルオコルトロン、ヒドロコルチゾン－１７－ブチレート、ヒドロコルチゾン－１７－バレレート、ジプロピオン酸アクロメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、プレドニカルベート、クロベタゾン－１７－ブチレート、クロベタゾ－ル－１７－プロピオネート、カプロン酸フルオコルトロン、ピバリン酸フルオコルトロン及び酢酸フルプレドニデン；フェニルアラニン－グルタミン－グリシン（ＦＥＧ）及びそのＤ異性型（ｆｅＧ）（ＩＭＵＬＡＮ ＢｉｏＴｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，ＬＬＣ）などの免疫選択的抗炎症ペプチド（ＩｍＳＡＩＤ）；アザチオプリン、シクロスポリン（シクロスポリンＡ）、Ｄ－ペニシラミン、金塩、ヒドロキシクロロキン、レフルノミドミノサイクリン、スルファサラジンなどの抗リウマチ薬、エタネルセプト（Ｅｎｂｒｅｌ）、インフリキシマブ（Ｒｅｍｉｃａｄｅ）、アダリムマブ（Ｈｕｍｉｒａ）、セルトリズマブペゴール（Ｃｉｍｚｉａ）、ゴリムマブ（Ｓｉｍｐｏｎｉ）などの腫瘍壊死因子α（ＴＮＦα）遮断剤、アナキンラ（Ｋｉｎｅｒｅｔ）などのインターロイキン１（ＩＬ－１）遮断剤、アバタセプト（Ｏｒｅｎｃｉａ）などのＴ細胞共刺激遮断剤、トシリズマブ（ＡＣＴＥＭＥＲＡ（登録商標））などのインターロイキン６（ＩＬ－６）遮断剤；レブリキズマブなどのインターロイキン１３（ＩＬ－１３）遮断剤；ロンタリズマブなどのインターフェロンα（ＩＦＮ）遮断剤；ｒｈｕＭＡｂβ７などのβ７インテグリン遮断剤；抗Ｍ１プライムなどのＩｇＥ経路遮断剤；抗リンホトキシンα（ＬＴａ）などの分泌ホモ三量体ＬＴａ３及び膜結合ヘテロ三量体ＬＴａ１／β２遮断剤；放射性同位体（例えば、Ａｔ２１１、Ｉ１３１、Ｉ１２５、Ｙ９０、Ｒｅ１８６、Ｒｅ１８８、Ｓｍ１５３、Ｂｉ２１２、Ｐ３２、Ｐｂ２１２及びＬｕの放射性同位体）；チオプラチン、ＰＳ－３４１、フェニルブチレート、ＥＴ－１８－ＯＣＨ３、またはファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤（Ｌ－７３９７４９、Ｌ－７４４８３２）などの様々な治験薬；ケルセチン、レスベラトロール、ピセアタンノール、没食子酸エピガロカテキン、テアフラビン、フラバノール、プロシアニジン、ベツリン酸及びその誘導体などのポリフェノール類

；クロロキンなどのオートファジー阻害剤；δ９－テトラヒドロカンナビノール（ドロナビノール、ＭＡＲＩＮＯＬ（登録商標））；β－ラパコン；ラパコール；コルヒチン；ベツリン酸；アセチルカンプトテシン；スコポレクチン、及び９－アミノカンプトテシン）；ポドフィロトキシン；テガフール（ＵＦＴＯＲＡＬ（登録商標））；ベキサロテン（ＴＡＲＧＲＥＴＩＮ（登録商標））；クロドロネート（例えば、ＢＯＮＥＦＯＳ（登録商標）またはＯＳＴＡＣ（登録商標））、エチドロネート（ＤＩＤＲＯＣＡＬ（登録商標））、ＮＥ－５８０９５、ゾレドロン酸／ゾレドロネート（ＺＯＭＥＴＡ（登録商標））、アレンドロネート（ＦＯＳＡＭＡＸ（登録商標））、パミドロネート（ＡＲＥＤＩＡ（登録商標））、チルドロネート（ＳＫＥＬＩＤ（登録商標））、またはリセドロネート（ＡＣＴＯＮＥＬ（登録商標））などのビスホスホネート；ならびに上皮成長因子受容体（ＥＧＦ－Ｒ）；ＴＨＥＲＡＴＯＰＥ（登録商標）ワクチンなどのワクチン；ペリフォシン、ＣＯＸ－２阻害剤（例えば、セレコキシブまたはエトリコキシブ）、プロテオソーム阻害剤（例えば、ＰＳ３４１）；ＣＣＩ－７７９；ティピファニブ（Ｒ１１５７７）；オラフェニブ、ＡＢＴ５１０；オブリメルセンナトリウム（ＧＥＮＡＳＥＮＳＥ（登録商標））などのＢｃｌ－２阻害剤；ピクサントロン；ロナファーニブ（ＳＣＨ６６３６、ＳＡＲＡＳＡＲ（商標））などのファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤；ならびに上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸、または誘導体；ならびに上記のうちの２つ以上の組み合わせ、例えば、ＣＨＯＰ（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、及びプレドニゾロンの併用療法の略称）；ならびにＦＯＬＦＯＸ（オキサリプラチン（ＥＬＯＸＡＴＩＮ（商標））を５－ＦＵ及びロイコボリンと併用する治療レジメンの略称）が挙げられる。

【０１７７】

化学療法剤には、鎮静効果、解熱効果、及び抗炎症効果を有する非ステロイド性抗炎症薬も含まれる。ＮＳＡＩＤには、酵素シクロオキシゲナーゼの非選択的阻害剤が含まれる。ＮＳＡＩＤの具体的な例として、アスピリン、プロピオン酸誘導体、例えば、イブプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、オキサプロジン、及びナプロキセン、酢酸誘導体、例えば、インドメタシン、スリンダク、エトドラク、ジクロフェナク、エノール酸誘導体、例えば、ピロキシカム、メロキシカム、テノキシカム、ドロキシカム、ロルノキシカム、及びイソキシカム、フェナム酸誘導体、例えば、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、トルフェナム酸、ならびにＣＯＸ－２阻害剤、例えば、セレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、パレコキシブ、ロフェコキシブ、ロフェコキシブ、及びバルデコキシブが挙げられる。ＮＳＡＩＤは、リウマチ性関節炎、変形性関節炎、炎症性関節症、強直性脊椎症、乾癬性関節炎、ライター症候群、急性痛風、月経困難症、転移性骨痛、頭痛、及び片頭痛、術後痛、炎症及び組織傷害に起因する軽度から中度の疼痛、発熱、腸閉塞、及び腎疝痛などの病態の症状緩和のために必要とされ得る。

【０１７８】

化合物、例えば抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体もしくは抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体、またはその組成物（例えば医薬組成物）の「有効量」とは、少なくとも所望の治療結果、例えば、特定の疾患または障害（例えば、がん、例えば、肺癌、例えば、ＮＳＣＬＣ、例えば、扁平上皮または非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））の全生存期間または無増悪生存期間の測定可能な増加を達成するのに必要な最小量である。本明細書における有効量は、患者の疾患状態、年齢、性別、及び体重、ならびに対象における所望の応答を誘発する抗体の能力などの要因に応じて異なり得る。有効量とは、治療上有益な効果が治療の任意の毒性効果または有害効果を上回る量でもある。予防的使用の場合、有益なまたは所望の結果には、疾患の生化学的、組織学的、及び／または行動症状、その合併症、ならびに疾患の発症中に現れる中間病理学的表現型を含む、疾患のリスクの排除もしくは低減、疾患の重症度の軽減、または疾患の発生の遅延などの結果が含まれる。治療的使用の場合、有益または望ましい結果には、疾患に

起因する１つ以上の症状の軽減（例えば、がん関連の痛みの軽減または遅延、症候性骨関連事象（ＳＳＥ）、欧州がん治療研究機構（ＥＯＲＴＣ）による健康関連の生活の質に関する質問票（ＥＯＲＴＣ　ＱＬＱ－Ｃ３０、例えば、疲労、吐き気、嘔吐、疼痛、呼吸困難、不眠症、食欲不振、便秘、下痢、または身体的感情的、認知的、または社会的機能の一般的なレベル）、例えば、１０点の痛みの重症度（最悪で測定）の数値評価スケール（ＮＲＳ）で測定される痛みの軽減、及び／または肺癌（ＳＩＬＣ）スケール（例えば、咳、呼吸困難及び胸痛の悪化までの時間（ＴＴＤ））において症状によって評価される健康関連の生活の質（ＨＲＱｏＬ）質問票あたりの肺癌に関連する症状の軽減、疾患を患っている患者の生活の質の向上、疾患の治療に必要な他の薬物の用量の減少、ターゲティングなどによる別の薬物の効果の増強、疾患の進行の遅延（例えば、無増悪生存期間またはＸ線撮影無増悪生存期間（ｒＰＦＳ）；明確な臨床進行の遅延（例えば、がん関連の痛みの進行、症候性骨関連事象、米国東海岸がん臨床試験グループ（ＥＣＯＧ）パフォーマンスステータス（ＰＳ）の悪化（例えば、疾患が患者の日常生活能力に与える影響）、及び／または次の全身性抗がん療法の開始）、及び／または肺特異的抗原進行までの時間の遅延）、及び／または生存期間の延長などの臨床結果が含まれる。がんや腫瘍の場合、有効量の薬物は、がん細胞の数を減少させ；腫瘍のサイズを縮小し；末梢器官へのがん細胞の浸潤を阻害し（すなわち、ある程度遅延させるか、望ましくは停止させ）；腫瘍転移を阻害し（すなわち、ある程度遅延させ、望ましくは停止させ）；腫瘍成長をある程度阻害し；障害に関連する１つ以上の症状をある程度緩和する効果を有し得る。有効量は、１回以上の投与で投与することができる。本発明の目的では、薬物、化合物、または医薬組成物の有効量は、予防的または治療的治療を直接または間接的に達成するために十分な量である。臨床分野において理解されるように、薬物、化合物、または医薬組成物の有効量は、別の薬物、化合物、または医薬組成物と併用して達成しても、しなくてもよい。したがって、「有効量」は、１つ以上の治療薬の投与に関して考慮してもよく、単一の薬剤は、それを１つ以上の他の薬剤と併用して望ましい結果が達成され得るか、または達成される場合には、有効量で与えられるとみなされ得る。

【０１７９】

「免疫原性」とは、免疫応答を誘発する特定の物質の能力を指す。腫瘍は免疫原性であり、腫瘍免疫原性の増強により、免疫応答による腫瘍細胞のクリアランスが支援される。腫瘍免疫原性の増強の例として、ＴＩＧＩＴ及び／またはＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト（例えば、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び／または抗ＰＤＬ－１アンタゴニスト抗体）による治療が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１８０】

「個体応答」または「応答」は、（１）疾患の進行（例えば、がん、例えば、肺癌、例えば、ＮＳＣＬＣ、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ）の進行）のある程度の阻害；（２）腫瘍サイズの縮小；（３）隣接する末梢器官及び／または組織へのがん細胞浸潤の阻害（すなわち、低減、減速または完全停止）；（４）転移の阻害（すなわち、低減、減速または完全停止）；（５）疾患または障害（例えば、がん、例えば、肺癌、例えば、ＮＳＣＬＣ、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に関連する１つ以上の症状のある程度の軽減；（６）全生存期間及び無増悪生存期間を含む生存期間の長さの増加または延長；及び／または（９）治療後の所与の時点での死亡率の低下を含むがこれらに限定されない、対象へのベネフィットを示す任意の評価項目を用いて評価することができる。

【０１８１】

本明細書中で使用する場合、「完全奏効」または「ＣＲ」とは、全標的病巣の消滅を指す。

【０１８２】

本明細書中で使用する場合、「部分奏効」または「ＰＲ」とは、ベースラインＳＬＤを参照として、標的病巣の最長径の合計（ＳＬＤ）における少なくとも３０％の低下を指す。

【０１８３】

本明細書中で使用する場合、「奏効率」（ＯＲＲ）とは、完全奏効（ＣＲ）率と部分奏効（ＰＲ）率の合計を指す。

【０１８４】

本明細書中で使用する場合、「奏効期間」（ＤＯＲ）は、記録された奏効の最初の発生から疾患の進行まで、または治療の最後の投与から３０日以内のいずれかの原因による死亡のうち、どちらか最初に発生した方と定義される。

【０１８５】

「持続的応答」とは、治療の休止後における腫瘍成長の低減に関する持続的効果を指す。例えば、腫瘍サイズは、投与期の開始時のサイズと比較して同じままであるか、またはより小さくなり得る。いくつかの実施形態では、持続的応答は、治療期間と少なくとも同じ期間、治療期間の少なくとも１．５倍、２．０倍、２．５倍、または３．０倍の期間を有する。

【０１８６】

本明細書中で使用する場合、用語「生存」とは、患者が生存していることを指し、全生存及び無増悪生存を含む。

【０１８７】

本明細書中で使用する場合、「全生存」（ＯＳ）とは、特定の期間、例えば、診断または治療の時点から１年または５年後に生存している、群内の対象の割合を指す。

【０１８８】

本明細書中で使用する場合、「無増悪生存」（ＰＦＳ）とは、治療する疾患（例えば、がん、例えば、肺癌、例えば、ＮＳＣＬＣ、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））が悪化しない、治療中及び治療後の期間を指す。無増悪生存は、患者が完全奏効または部分奏効を経験した時間量、及び患者が不変を経験した時間量を含み得る。

【０１８９】

本明細書中で使用する場合、「不変」または「ＳＤ」とは、治療開始以来の最小のＳＬＤを参照として、ＰＲと認定するほどの十分な標的病巣の収縮も、ＰＤと認定するほどの十分な増大もないことを指す。

【０１９０】

本明細書中で使用する場合、「進行性疾患」または「ＰＤ」とは、治療開始以来に記録された最小のＳＬＤを参照として、標的病変のＳＬＤの少なくとも２０％の増大、または１つ以上の新規病変の存在を指す。

【０１９１】

本明細書中で使用する場合、障害または疾患の「進行の遅延」とは、疾患または障害（例えば、がん、例えば、肺癌、例えば、ＮＳＣＬＣ、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））の発症を延滞させ、妨害し、遅延させ、減速させ、安定化し、及び／または延期することを意味する。この遅延は、病歴及び／または治療する個体に応じて異なる期間であり得る。当業者には明らかであるように、十分な、または著しい遅延は、事実上、個体が疾患を発症しないという点で予防を包含し得る。例えば、末期がんでは、中枢神経系（ＣＮＳ）転移の発生が遅延する場合がある。

【０１９２】

本明細書中で使用する場合、用語「がんの再発を低減または阻害する」とは、腫瘍もしくはがんの再発、または腫瘍もしくはがんの進行を低減または阻害することを意味する。

【０１９３】

「低減または阻害する」とは、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、またはそれ以上の全体的な減少を引き起こす能力を意味する。低減または阻害するとは、治療する障害の症状（例えば、がん、例えば、肺癌、例えば、ＮＳＣＬＣ、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））、転移の存在もしくはサイズ、または原発腫瘍のサイズを指し得る。

【０１９４】

「生存期間が延長すること」とは、治療する患者において、未治療の患者と比べて（例えば、医薬品を用いて治療しない患者と比べて）、または指定レベルでバイオマーカーを発現しない患者と比べて、及び／または認可されている抗腫瘍剤で治療した患者と比べて、全生存期間または無増悪生存期間が増加することを意味する。奏効とは、完全奏効（ＣＲ）または部分奏効（ＰＲ）を含む、測定可能な応答を指す。

【０１９５】

用語「検出すること」及び「検出」とは、本明細書においては最も広義に用いられ、標的分子の質的測定及び量的測定の両方を含む。検出には、単に試料中の標的分子の存在を同定することだけでなく、標的分子が検出可能なレベルで試料中に存在するかどうかを判定することが含まれる。検出は、直接的であっても、間接的であってもよい。

【０１９６】

本明細書中で使用する場合、「腫瘍細胞陽性率」（ＴＰＳ）は、免疫組織化学（ＩＨＣ）アッセイ、例えば、抗体２２Ｃ３を用いたＰＤ－Ｌ１のＩＨＣアッセイ染色に関して、試料の染色後、試料中に存在するすべての生存腫瘍細胞に対して、任意の強度で部分的または完全な膜染色（細胞質染色を除く）を示す生存腫瘍細胞の割合である。したがって、ＰＤ－Ｌ１　ＩＨＣ　２２Ｃ３　ｐｈａｒｍＤｘアッセイ（Ｄａｋｏ）を使用して、例えば、式ＴＰＳ＝（ＰＤ－Ｌ１陽性腫瘍細胞の数）／（ＰＤ－Ｌ１陽性及びＰＤ－Ｌ１陰性腫瘍細胞の総数）によってＴＰＳを計算してもよく、その場合、腫瘍細胞とすべての非腫瘍細胞（例えば、腫瘍浸潤性免疫細胞、正常細胞、壊死細胞、及び壊死細胞片）のＰＤ－Ｌ１細胞質染色を、評価及びスコアリングから除外する。

【０１９７】

本明細書中で使用する場合、「腫瘍浸潤免疫細胞」とは、腫瘍またはその試料中に存在する任意の免疫細胞を指す。腫瘍浸潤免疫細胞には、腫瘍内免疫細胞、腫瘍周囲免疫細胞、他の腫瘍間質細胞（例えば、線維芽細胞）、またはこれらの任意の組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。そのような腫瘍浸潤免疫細胞は、例えば、Ｔリンパ球（例えば、ＣＤ８＋Ｔリンパ球及び／またはＣＤ４＋Ｔリンパ球）、Ｂリンパ球、または顆粒球（例えば、好中球、好酸球、及び好塩基球）、単球、マクロファージ、樹状細胞（例えば、互いに組み合う樹状細胞）、組織球、及びナチュラルキラー細胞を含む他の骨髄系細胞であり得る。

【０１９８】

本明細書中で使用する用語「バイオマーカー」とは、試料中で検出することができる指標、例えば、予測指標、診断指標、及び／または予後指標を指す。バイオマーカーは、特定の分子的、病理学的、組織学的、及び／または臨床的特性によって特徴づけられる特定のサブタイプの疾患または障害（例えば、がん、例えば、肺癌、例えば、ＮＳＣＬＣ、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））の指標として機能し得る。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、遺伝子である。バイオマーカーには、ポリペプチド、ポリヌクレオチド（例えば、ＤＮＡ及び／またはＲＮＡ）、ポリヌクレオチドコピー数（例えば、ＤＮＡコピー数）の改変、ポリペプチド及びポリヌクレオチド修飾（例えば、翻訳後修飾）、炭水化物、及び／または糖脂質系分子マーカーが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、ＰＤ－Ｌ１である。

【０１９９】
用語「抗体」には、モノクローナル抗体（免疫グロブリンＦｃ領域を有する全長抗体を含む）、ポリエピトープ特異性を有する抗体組成物、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体、ダイアボディ、及び単鎖分子、ならびに抗体断片（例えば、Ｆａｂ、Ｆ（ａｂ’）$_2$、及びＦｖ）が含まれる。用語「免疫グロブリン」（Ｉｇ）は、本明細書中では「抗体」と同じ意味で用いられる。
【０２００】
基本的な４鎖抗体ユニットは、２本の同一の軽（Ｌ）鎖及び２本の同一の重（Ｈ）鎖からなるヘテロ四量体糖タンパク質である。ＩｇＭ抗体は、５つの基本的なヘテロ四量体ユニットに加えて、Ｊ鎖と呼ばれる追加のポリペプチドからなり、１０個の抗原結合部位を含有しているが、一方でＩｇＡ抗体は、２～５個の基本的な４鎖ユニットから構成されており、このユニットは、重合してＪ鎖と組み合わさった多価集合体を形成することができる。ＩｇＧの場合、４鎖ユニットは、一般的に、約１５０，０００ダルトンである。各Ｌ鎖は、１つのジスルフィド共有結合によってＨ鎖に連結され、一方、２本のＨ鎖は、Ｈ鎖アイソタイプに応じて１つ以上のジスルフィド結合によって互いに連結される。Ｈ鎖及びＬ鎖はそれぞれ、規則的に離間した鎖間ジスルフィド架橋も有する。各Ｈ鎖は、Ｎ末端に可変ドメイン（V_H）、続いてα鎖及びγ鎖の各々について３つの定常ドメイン（C_H）、ならびにμ及びεアイソタイプについて４つのC_Hドメインを有する。各Ｌ鎖は、Ｎ末端に可変ドメイン（V_L）を有し、続いてその反対側の端部に定常ドメインを有する。V_Lは、V_Hと整合しており、C_Lは、重鎖の第１の定常ドメイン（C_H1）と整合している。特定のアミノ酸残基が軽鎖可変ドメインと重鎖可変ドメインとの間に界面を形成すると考えられている。V_HとV_Lが一緒に対合することにより、単一の抗原結合部位を形成する。異なるクラスの抗体の構造及び特性については、例えば、Ｂａｓｉｃ ａｎｄ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，８ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｄａｎｉｅｌ Ｐ．Ｓｔｉｅｓ，Ａｂｂａ Ｉ．Ｔｅｒｒ ａｎｄ Ｔｒｉｓｔｒａｍ Ｇ．Ｐａｒｓｏｌｗ（ｅｄｓ），Ａｐｐｌｅｔｏｎ ＆ Ｌａｎｇｅ，Ｎｏｒｗａｌｋ，ＣＴ，１９９４，ｐａｇｅ ７１ ａｎｄ Ｃｈａｐｔｅｒ ６を参照のこと。任意の脊椎動物種のＬ鎖を、定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、κ及びλと呼ばれる２つの明確に区別されるタイプの１つに割り当てることができる。それらの重鎖の定常ドメイン（ＣＨ）のアミノ酸配列に応じて、免疫グロブリンを、異なるクラスまたはアイソタイプに割り当てることができる。５つのクラスの免疫グロブリン：ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ、及びＩｇＭが存在し、それぞれ、α、δ、ε、γ、及びμと表記される重鎖を有する。γ及びαクラスは、ＣＨ配列及び機能における比較的わずかな相違に基づいてさらにサブクラスに分類され、例えば、ヒトは、以下のサブクラス：ＩｇＧ１、ＩｇＧ２Ａ、ＩｇＧ２Ｂ、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ１及びＩｇＡ２を発現する。
【０２０１】
用語「超可変領域」または「ＨＶＲ」とは、配列が超可変性であり、及び／または構造的に定義されたループを形成する抗体可変ドメインの領域を指す。一般的に、抗体は、６つのＨＶＲを含み；３つがＶＨに存在し（Ｈ１、Ｈ２、Ｈ３）、３つがＶＬに存在する（Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３）。天然抗体では、Ｈ３及びＬ３は、これらの６つのＨＶＲのうちで最も高い多様性を呈し、特にＨ３が、抗体に優れた特異性を与える上で特有の役割を果たすと考えられている。例えば、Ｘｕ ｅｔ ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｉｔｙ １３：３７－４５（２０００）；Ｊｏｈｎｓｏｎ ａｎｄ Ｗｕ，ｉｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ ２４８：１－２５（Ｌｏ，ｅｄ．，Ｈｕｍａｎ Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，ＮＪ，２００３）を参照のこと。実際には、重鎖のみからなる天然ラクダ科抗体は、軽鎖の非存在下で機能的であり、安定している。例えば、Ｈａｍｅｒｓ－Ｃａｓｔｅｒｍａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３６３：４４６－４４８（１９９３）；Ｓｈｅｒｉｆｆ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｓｔｒｕｃｔ．Ｂｉｏｌ．３：７３３－７３６（１９９６）を参照のこと。
【０２０２】

いくつかのＨＶＲ描写が、本明細書に使用され、及び包含される。Ｋａｂａｔ相補性決定領域（ＣＤＲ）は、配列可変性に基づくものであり、最も一般的に使用されている（Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，５ｔｈ Ｅｄ．Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，ＭＤ．（１９９１）。一方、Ｃｈｏｔｈｉａは構造ループの位置を参照する（Ｃｈｏｔｈｉａ ａｎｄ Ｌｅｓｋ，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１－９１７（１９８７））。ＡｂＭ ＨＶＲは、Ｋａｂａｔ ＨＶＲとＣｈｏｔｈｉａ構造的ループとの間の折衷案を表し、Ｏｘｆｏｒｄ ＭｏｌｅｃｕｌａｒのＡｂＭ抗体モデリングソフトウェアによって使用されている。「ｃｏｎｔａｃｔ」ＨＶＲは、入手可能な複雑な結晶構造解析に基づいている。これらのＨＶＲのそれぞれに由来する残基を以下に記載する。

ループ	Kabat	AbM	Chothia	Contact
L1	L24-L34	L24-L34	L26-L32	L30-L36
L2	L50-L56	L50-L56	L50-L52	L46-L55
L3	L89-L97	L89-L97	L91-L96	L89-L96
H1	H31-H35B	H26-H35B	H26-H32	H30-H35B (Kabatナンバリング)
H1	H31-H35	H26-H35	H26-H32	H30-H35 (Chothiaナンバリング)
H2	H50-H65	H50-H58	H53-H55	H47-H58
H3	H95-H102	H95-H102	H96-H101	H93-H101

【０２０３】

ＨＶＲは、以下のような「拡張型ＨＶＲ」を含み得る：ＶＬ内の２４～３６または２４～３４（Ｌ１）、４６～５６または５０～５６（Ｌ２）、及び８９～９７または８９～９６（Ｌ３）、ならびにＶＨ内の２６～３５（Ｈ１）、５０～６５または４９～６５（Ｈ２）、及び９３～１０２、９４～１０２、または９５～１０２（Ｈ３）。可変ドメイン残基は、これらの定義のそれぞれについて、上記のＫａｂａｔ ｅｔ ａｌ．に従ってナンバリングされている。

【０２０４】

表記「Ｋａｂａｔのような可変ドメイン残基ナンバリング」または「Ｋａｂａｔのようなアミノ酸位置ナンバリング」及びその変形は、上記のＫａｂａｔ ｅｔ ａｌ．における抗体の編成物の重鎖可変ドメインまたは軽鎖可変ドメインに使用されるナンバリングシステムを指す。このナンバリングシステムを使用して、実際の直鎖状アミノ酸配列は、可変ドメインのＦＲもしくはＨＶＲの短縮、またはそれへの挿入に対応する、より少ないアミノ酸または追加のアミノ酸を含み得る。例えば、重鎖可変ドメインは、Ｈ２の残基５２の後に単一のアミノ酸インサート（Ｋａｂａｔによる残基５２ａ）、及び重鎖ＦＲ残基８２の後に挿入残基（例えば、Ｋａｂａｔによる残基８２ａ、８２ｂ、及び８２ｃなど）を含み得る。残基のＫａｂａｔナンバリングは、所与の抗体に対して、抗体の配列と「標準的な」Ｋａｂａｔでナンバリングした配列との相同領域におけるアラインメントによって決定してもよい。

【０２０５】

用語「可変」とは、可変ドメインのある特定のセグメントが、抗体間で広範囲にわたって配列が異なるという事実を指す。Ｖドメインは、抗原結合を媒介し、特定の抗体の、その特定の抗原に対する特異性を規定する。しかしながら、可変性は、可変ドメイン全体に均等に分布しているわけではない。むしろ、それは、軽鎖及び重鎖の両方の可変ドメインにおいて、超可変領域（ＨＶＲ）と呼ばれる３つのセグメントに集中している。可変ドメインのより高度に保存された部分は、フレームワーク領域（ＦＲ）と呼ばれる。天然の重鎖及び軽鎖の可変ドメインは、各々４つのＦＲ領域を含み、これらは主に、３つのＨＶＲによって接続されたβシート立体配置をとり、ＨＶＲはループを形成してβシート構造を接続し、及びいくつかの場合ではβシート構造の一部を形成する。各鎖内のＨＶＲは、ＦＲ領域によって近接して互いに結び付いており、他方の鎖のＨＶＲと共に、抗体の抗原結合部位の形成に寄与する（Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｉｍｍ

ｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，Ｆｉｆｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，ＭＤ（１９９１）を参照のこと）。定常ドメインは、抗原への抗体の結合に直接関与しないが、抗体依存性細胞傷害性に抗体を関与させるなど、様々なエフェクター機能を示す。

【０２０６】

抗体の「可変領域」または「可変ドメイン」とは、抗体の重鎖または軽鎖のアミノ末端ドメインを指す。重鎖及び軽鎖の可変ドメインは、それぞれ、「ＶＨ」及び「ＶＬ」と呼ばれる場合がある。これらのドメインは、一般的に、抗体の最も可変性の高い部分であり（同じクラスの他の抗体と比べて）、抗原結合部位を含有する。

【０２０７】

「フレームワーク」または「ＦＲ」とは、超可変領域（ＨＶＲ）残基以外の可変ドメイン残基を指す。可変ドメインのＦＲは、一般的に、４つのＦＲドメイン：ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、及びＦＲ４からなる。したがって、ＨＶＲ及びＦＲ配列は、一般的に、ＶＨ（またはＶＬ）内において以下の配列として出現する：ＦＲ１－Ｈ１（Ｌ１）－ＦＲ２－Ｈ２（Ｌ２）－ＦＲ３－Ｈ３（Ｌ３）－ＦＲ４。

【０２０８】

用語「全長抗体」、「インタクトな抗体」または「全抗体」は、同じ意味で用いられ、抗体断片とは対照的に、実質的にインタクトな形態の抗体を指す。具体的には、全抗体には、Ｆｃ領域を含む重鎖及び軽鎖を有する抗体が含まれる。定常ドメインは、天然配列の定常ドメイン（例えば、ヒト天然配列の定常ドメイン）またはそのアミノ酸配列バリアントであってもよい。いくつかの場合では、インタクトな抗体は、１つ以上のエフェクター機能を有し得る。

【０２０９】

「抗体断片」は、インタクトな抗体の一部分、好ましくは、インタクトな抗体の抗原結合領域及び／または可変領域を含む。抗体断片の例として、Ｆａｂ、Ｆａｂ′、Ｆ（ａｂ′）$_2$、及びＦｖ断片；ダイアボディ；直鎖状抗体（米国特許第５，６４１，８７０号実施例２；Ｚａｐａｔａ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇ．８（１０）：１０５７－１０６２［１９９５］を参照のこと）；単鎖抗体分子；ならびに抗体断片から形成された多重特異性抗体が挙げられる。抗体のパパイン消化により、「Ｆａｂ」フラグメントと呼ばれる２つの同一の抗原結合断片と、容易に結晶化する能力を反映して命名された残りの「Ｆｃ」フラグメントとが得られた。Ｆａｂフラグメントは、Ｌ鎖全体に加えて、Ｈ鎖の可変領域ドメイン（V_H）、及び１つの重鎖の第１の定常ドメイン（C_H1）からなる。各Ｆａｂフラグメントは、抗原結合に関しては一価であり、すなわち、単一の抗原結合部位を有する。抗体のペプシン処理により、単一の大きなＦ（ａｂ’）$_2$フラグメントが得られ、これは、異なる抗原結合活性を有する２つのＦａｂフラグメントがジスルフィド結合したものにほぼ相当し、依然として抗原に架橋することが可能である。Ｆａｂ’フラグメントは、抗体のヒンジ領域由来の１つ以上のシステインを含め、C_H1ドメインのカルボキシ末端に数個の追加の残基を有する点で、Ｆａｂフラグメントとは異なる。Ｆａｂ′－ＳＨは、定常ドメインのシステイン残基（複数可）が遊離チオール基を保有しているＦａｂ′の本明細書における呼称である。Ｆ（ａｂ’）$_2$抗体断片は、元来、間にヒンジシステインを有するＦａｂ’フラグメントのペアとして産生された。抗体断片の他の化学的カップリングもまた、公知である。

【０２１０】

Ｆｃフラグメントは、ジスルフィドによって互いに結び付けられたＨ鎖両方のカルボキシ末端部分を含む。抗体のエフェクター機能は、Ｆｃ領域内の配列によって決定され、この領域はまた、特定の細胞型に認められるＦｃ受容体（ＦｃＲ）によって認識される。

【０２１１】

本発明の抗体の「機能性断片」は、インタクトな抗体の一部分を含み、これには、一般的に、インタクトな抗体の抗原結合領域もしくは可変領域、またはＦｃＲ結合能力を保持するかもしくは改変されたＦｃＲ結合能力を有する抗体のＦｃ領域が含まれる。抗体断片

の例として、直鎖抗体、単鎖抗体分子、及び抗体断片から形成された多重特異性抗体が挙げられる。

【０２１２】

「Ｆｖ」は、完全な抗原認識部位及び抗原結合部位を含有する最小の抗体断片である。この断片は、１つの重鎖可変領域ドメインと１つの軽鎖可変領域ドメインが、非共有結合で緊密に結合した二量体からなる。これらの２つのドメインの折り畳みにより、抗原結合のためのアミノ酸残基を提供し、抗体に抗原結合特異性を付与する、６つの超可変ループ（Ｈ鎖及びＬ鎖からそれぞれ３つのループ）が生じる。しかしながら、単一の可変ドメイン（または抗原に特異的なＨＶＲを３つしか含まないＦｖの半体）でさえも、全結合部位よりも低い親和性ではあるが、抗原を認識し、それに結合する能力を有する。

【０２１３】

「ｓＦｖ」または「ｓｃＦｖ」とも略される「単鎖Ｆｖ」は、単一のポリペプチド鎖に接続されたV_H及びV_L抗体ドメインを含む抗体断片である。好ましくは、ｓＦｖポリペプチドは、V_HドメインとV_Lドメインとの間にポリペプチドリンカーをさらに含み、これによりｓＦｖは、抗原結合のための所望の構造を形成することができる。ｓＦｖの概説については、Ｐｌｕｃｋｔｈｕｎ ｉｎ Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ｏｆ Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，ｖｏｌ．１１３，Ｒｏｓｅｎｂｕｒｇ ａｎｄ Ｍｏｏｒｅ ｅｄｓ．，Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ｐｐ．２６９－３１５（１９９４）を参照のこと。

【０２１４】

本明細書中の用語「Ｆｃ領域」は、免疫グロブリン重鎖のＣ末端領域を定義するのに用いられ、これには天然配列のＦｃ領域及びバリアント型Ｆｃ領域が含まれる。免疫グロブリン重鎖のＦｃ領域の境界は、多様であり得るが、ヒトＩｇＧ重鎖Ｆｃ領域は、通常、Ｃｙｓ２２６位のアミノ酸残基から、またはＰｒｏ２３０から、そのカルボキシル末端に及ぶと定義される。Ｆｃ領域のＣ末端リジン（ＥＵナンバリングシステムによる残基４４７）は、例えば、抗体の産生もしくは精製の間に、または抗体の重鎖をコードする核酸を組換え改変することによって、除去してもよい。したがって、インタクトな抗体の組成物には、Ｋ４４７残基をすべて除去した抗体母集団、Ｋ４４７残基を除去していない抗体母集団、及びＫ４４７残基を有する抗体と有さない抗体との混合物を含む抗体母集団が含まれ得る。本発明の抗体における使用に好適な天然配列のＦｃ領域として、ヒトＩｇＧ１、ＩｇＧ２（ＩｇＧ２Ａ、ＩｇＧ２Ｂ）、ＩｇＧ３及びＩｇＧ４が挙げられる。本明細書中に特に明記されない限り、Ｆｃ領域または定常領域内のアミノ酸残基のナンバリングは、Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，５ｔｈ Ｅｄ．Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，ＭＤ，１９９１に記載されているように、ＥＵインデックスとも呼ばれるＥＵナンバリングシステムに従う。

【０２１５】

用語「ダイアボディ」とは、短いリンカー（約５～１０残基）をV_HドメインとV_Lドメインとの間に用いてｓＦｖフラグメント（前出の段落を参照のこと）を構築することにより、鎖内ではなく鎖間のＶドメイン対合を達成し、それによって二価断片、すなわち、２つの抗原結合部位を有する断片を生じさせることによって調製した小さな抗体断片を指す。二重特異性ダイアボディは、２つの抗体のV_H及びV_Lドメインが異なるポリペプチド鎖に存在している、２つの「交差」ｓＦｖフラグメントのヘテロ二量体である。ダイアボディは、例えば、ＥＰ４０４，０９７；ＷＯ９３／１１１６１；Ｈｏｌｌｉｎｇｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９０：６４４４－６４４８（１９９３）にさらに詳述されている。

【０２１６】

本明細書中のモノクローナル抗体には、具体的には、重鎖及び／または軽鎖の一部分が、特定の種に由来するか、または特定の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体にお

ける対応する配列と同一または同種である一方で、鎖（複数可）の残りが、別の種に由来するか、または別の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体における対応する配列と同一または同種である「キメラ」抗体（免疫グロブリン）が含まれ、ならびにそのような抗体の断片も、それらが所望の生物学的活性を呈する限りにおいて含まれる（米国特許第４，８１６，５６７号；Ｍｏｒｒｉｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８１：６８５１－６８５５（１９８４））。本明細書における目的のキメラ抗体には、ＰＲＩＭＡＴＩＺＥＤ（登録商標）抗体が含まれ、この抗体の抗原結合領域は、例えば、マカクザルを目的の抗原で免疫化することによって産生される抗体に由来する。本明細書中で使用する場合、「ヒト化抗体」は、「キメラ抗体」のサブセットとして用いられる。

【０２１７】

抗体の「クラス」とは、その重鎖によって保有される定常ドメインまたは定常領域の型を指す。抗体には５つの主要なクラス：ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ、及びＩｇＭがあり、これらのうちのいくつかは、サブクラス（アイソタイプ）、例えば、$Ig G_1$、$Ig G_2$、$Ig G_3$、$Ig G_4$、$Ig A_1$、及び$Ig A_2$にさらに分類され得る。免役グロブリンの異なるクラスに対応する重鎖定常ドメインは、それぞれ、α、δ、ε、γ、及びμと呼ばれる。

【０２１８】

「親和性」とは、分子（例えば、抗体）の単一の結合部位とその結合パートナー（例えば、抗原、例えば、ＴＩＧＩＴまたはＰＤ－Ｌ１）との間の、非共有性相互作用の合計の強度を指す。特に明記されない限り、本明細書中で使用する場合、「結合親和性」とは、結合ペアのメンバー（例えば、抗体及び抗原）間の１：１の相互作用を反映する、本来の結合親和性を指す。分子Ｘの、そのパートナーＹに対する親和性は一般的に、解離定数（K_D）によって表すことができる。親和性は、本明細書に記載の方法を含む、当技術分野で公知の一般的な方法によって測定することができる。結合親和性を測定するための具体的な例証的及び例示的実施形態を、以下に記載する。

【０２１９】

「Ｆｃ受容体」または「ＦｃＲ」は、抗体のＦｃ領域に結合する受容体を表す。好ましいＦｃＲは、天然配列ヒトＦｃＲである。さらに、好ましいＦｃＲは、ＩｇＧ抗体（γ受容体）に結合するＦｃＲであり、これには、ＦｃγＲＩ、ＦｃγＲＩＩ、及びＦｃγＲＩＩＩサブクラスの受容体（これらの受容体のアレルバリアント及びオルタナティブスプライシング型を含む）が含まれ、ＦｃγＲＩＩ受容体には、ＦｃγＲＩＩＡ（「活性化受容体」）及びＦｃγＲＩＩＢ（「阻害受容体」）が含まれ、これらは同様のアミノ酸配列を有し、主にそれらの細胞質ドメインにおいて異なっている。活性化受容体ＦｃγＲＩＩＡは、その細胞質ドメインに免疫受容体チロシン活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）を含有する。阻害性受容体ＦｃγＲＩＩＢは、その細胞質側ドメイン内に免疫受容体チロシンベース阻害モチーフ（ＩＴＩＭ）を含有する（Ｍ．Ｄａｅｒｏｎ，Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５：２０３－２３４（１９９７）を参照のこと。ＦＣＲは、Ｒａｖｅｔｃｈ　ａｎｄ　Ｋｉｎｅｔ，Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．９：４５７－９２（１９９１）；Ｃａｐｅｌ　ｅｔ　ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｏｍｅｔｈｏｄｓ　４：２５－３４（１９９４）；及びｄｅ　Ｈａａｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｌａｂ．　Ｃｌｉｎ．Ｍｅｄ．１２６：３３０－４１（１９９５）に概説されている。他のＦｃＲは、将来同定されるものを含め、用語「ＦｃＲ」によって本明細書に包含される。

【０２２０】

「ヒト抗体」とは、ヒトによって産生された抗体のアミノ酸配列に対応するアミノ酸配列を有する抗体、及び／または本明細書に開示のヒト抗体の作製手法のいずれかを用いて作製された抗体である。ヒト抗体のこの定義からは、特に、非ヒト抗原結合残基を有するヒト化抗体が除外される。ヒト抗体は、ファージディスプレイライブラリーを含む当技術分野で公知の様々な手法を用いて産生することができる。Ｈｏｏｇｅｎｂｏｏｍ　ａｎｄ　Ｗｉｎｔｅｒ，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．，２２７：３８１（１９９１）；Ｍａｒｋｓ　ｅｔ

ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．，２２２：５８１（１９９１）。Ｃｏｌｅ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ａｎｄ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｙ，Ａｌａｎ Ｒ．Ｌｉｓｓ，ｐ．７７（１９８５）；Ｂｏｅｒｎｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１４７（１）：８６－９５（１９９１）に記載の方法も、ヒトモノクローナル抗体の調製に利用可能である。ｖａｎ Ｄｉｊｋ ａｎｄ ｖａｎ ｄｅ Ｗｉｎｋｅｌ，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ． Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．，５：３６８－７４（２００１）も参照のこと。ヒト抗体は、抗原チャレンジに応答してそのような抗体を産生するように改変されているが、その内在性遺伝子座が無効化されているトランスジェニック動物、例えば、免疫化異種マウスに抗原を投与することにより調製することができる（例えば、ＸＥＮＯＭＯＵＳＥ（商標）技術に関しては、米国特許第６，０７５，１８１号及び第６，１５０，５８４号を参照のこと）。また、例えば、ヒトＢ細胞ハイブリドーマ技術により生成したヒト抗体に関するＬｉ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，１０３：３５５７－３５６２（２００６）も参照のこと。

【０２２１】

非ヒト（例えば、マウス）抗体の「ヒト化」形態は、非ヒト免疫グロブリンに由来する最小配列を含むキメラ抗体である。一実施形態では、ヒト化抗体は、レシピエントのＨＶＲ（以下で定義する）由来の残基が、所望の特異性、親和性、及び／または能力を有するマウス、ラット、ウサギ、または非ヒト霊長類などの非ヒト種（ドナー抗体）のＨＶＲ由来の残基で置き換えられている、ヒト免疫グロブリン（レシピエント抗体）である。いくつかの例では、ヒト免疫グロブリンのフレームワーク（「ＦＲ」）残基を、対応する非ヒト残基で置き換える。さらに、ヒト化抗体は、レシピエント抗体にもドナー抗体にも見出されない残基を含んでいてもよい。これらの改変を、結合親和性などの抗体の性能をさらに改良するために行ってもよい。一般的に、ヒト化抗体は、少なくとも１つ、通常２つの可変ドメインの実質的にすべてを含み、その場合、すべてまたは実質的にすべての超可変ループが、非ヒト免疫グロブリン配列の超可変ループに対応し、すべてまたは実質的にすべてのＦＲ領域が、ヒト免疫グロブリン配列のＦＲ領域に対応するが、ＦＲ領域には、結合親和性、異性体化、免疫原性などの抗体の性能を向上させる１つ以上の個々のＦＲ残基置換が含まれ得る。ＦＲにおけるこれらのアミノ酸置換の数は、通常、Ｈ鎖において６以下であり、Ｌ鎖において３以下である。ヒト化抗体はまた、場合により、免疫グロブリン定常領域（Ｆｃ）、通常はヒト免疫グロブリン定常領域の少なくとも一部分を含む。さらなる詳細については、例えば、Ｊｏｎｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３２１：５２２－５２５（１９８６）；Ｒｉｅｃｈｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３３２：３２３－３２９（１９８８）；及びＰｒｅｓｔａ，Ｃｕｒｒ．Ｏｐ． Ｓｔｒｕｃｔ．Ｂｉｏｌ．２：５９３－５９６（１９９２）を参照のこと。また、例えば、Ｖａｓｗａｎｉ ａｎｄ Ｈａｍｉｌｔｏｎ，Ａｎｎ．Ａｌｌｅｒｇｙ，Ａｓｔｈｍａ ＆ Ｉｍｍｕｎｏｌ．１：１０５－１１５（１９９８）；Ｈａｒｒｉｓ，Ｂｉｏｃｈｅｍ． Ｓｏｃ．Ｔｒａｎｓａｃｔｉｏｎｓ ２３：１０３５－１０３８（１９９５）；Ｈｕｒｌｅ ａｎｄ Ｇｒｏｓｓ，Ｃｕｒｒ．Ｏｐ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．５：４２８－４３３（１９９４）；及び米国特許第６，９８２，３２１号及び第７，０８７，４０９号も参照のこと。

【０２２２】

本明細書に開示の様々な抗体を記載するために使用する場合の用語「単離された抗体」とは、抗体を発現させた細胞または細胞培養物から同定され、分離及び／または回収された抗体を意味する。その天然環境の混入成分は、通常、ポリペプチドの診断的または治療的使用を妨害する物質であり、酵素、ホルモン、及び他のタンパク質性または非タンパク質性の溶質が挙げられ得る。いくつかの実施形態では、例えば、電気泳動法（例えば、ＳＤＳ－ＰＡＧＥ、等電点電気泳動（ＩＥＦ）、キャピラリー電気泳動）またはクロマトグラフ法（例えば、イオン交換または逆相ＨＰＬＣ）による測定で９５％超または９９％超の純度まで、抗体を精製する。抗体純度の評価方法の概説については、例えば、Ｆｌａｔｍａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒ． Ｂ８４８：７９－８７（２００７）を参照のこと。好ましい実施形態では、抗体を、（１）スピニングカップシーケネーター

を使用してＮ末端もしくは内部アミノ酸配列の少なくとも１５個の残基を得るのに十分な程度まで、または（２）クマシーブルーもしくは好ましくは銀染色を使用して非還元条件または還元条件下でＳＤＳ－ＰＡＧＥによって均質になるまで精製する。単離された抗体には、組換え細胞内のｉｎ　ｓｉｔｕの抗体が含まれるが、これは、ポリペプチド天然環境の少なくとも１つの成分が存在しないためである。しかしながら、通常、少なくとも１つの精製工程により、単離されたポリペプチドを調製する。

【０２２３】

本明細書中で使用する場合の用語「モノクローナル抗体」とは、実質的に同種の抗体集団から得られる抗体を指し、すなわち、その集団に含まれる個々の抗体は、可能性のある自然発生的な変異及び／または翻訳後修飾（例えば、異性化、アミド化）が少量存在し得ることを除けば、同一である。モノクローナル抗体は、高度に特異的であり、単一の抗原部位を対象としている。ポリクローナル抗体製剤が、通常、異なる決定基（エピトープ）を対象とする異なる抗体を含むのとは対照的に、各モノクローナル抗体は、抗原上の単一の決定基を対象とする。それらの特異性に加えて、モノクローナル抗体は、ハイブリドーマ培養により合成され、他の免疫グロブリンが混入されていないという点で、有利である。修飾語「モノクローナル」とは、実質的に同種の抗体集団から得られるという抗体の特徴を示しており、任意の特定の方法によって抗体を産生する必要があるものと解釈すべきではない。例えば、本発明に従って使用するモノクローナル抗体は、例えば、ハイブリドーマ法（例えば、Ｋｏｈｌｅｒ　ａｎｄ　Ｍｉｌｓｔｅｉｎ．，Ｎａｔｕｒｅ，２５６：４９５－９７（１９７５）；Ｈｏｎｇｏ　ｅｔ　ａｌ．，Ｈｙｂｒｉｄｏｍａ，１４（３）：２５３－２６０（１９９５），Ｈａｒｌｏｗ　ｅｔ　ａｌ．，Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｍａｎｕａｌ，（Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｐｒｅｓｓ，２ｎｄ　ｅｄ．１９８８）；Ｈａｍｍｅｒｌｉｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，ｉｎ：Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ　Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ　ａｎｄ　Ｔ－Ｃｅｌｌ　Ｈｙｂｒｉｄｏｍａｓ　５６３－６８１（Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，Ｎ．Ｙ．，１９８１））、組換えＤＮＡ法（例えば、米国特許第４，８１６，５６７号を参照のこと）、ファージディスプレイ法（例えば、Ｃｌａｃｋｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，３５２：６２４－６２８（１９９１）；Ｍａｒｋｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２２２：５８１－５９７（１９９２）；Ｓｉｄｈｕ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．３３８（２）：２９９－３１０（２００４）；Ｌｅｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．３４０（５）：１０７３－１０９３（２００４）；Ｆｅｌｌｏｕｓｅ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　１０１（３４）：１２４６７－１２４７２（２００４）；及びＬｅｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．　Ｍｅｔｈｏｄｓ　２８４（１－２）：１１９－１３２（２００４）を参照のこと）、ならびにヒト免疫グロブリン遺伝子座またはヒト免疫グロブリン配列をコードする遺伝子の一部またはすべてを有する動物においてヒトまたはヒト様抗体を産生するための技術（例えば、ＷＯ１９９８／２４８９３；ＷＯ１９９６／３４０９６；ＷＯ１９９６／３３７３５；ＷＯ１９９１／１０７４１；Ｊａｋｏｂｏｖｉｔｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　９０：２５５１（１９９３）；Ｊａｋｏｂｏｖｉｔｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ　３６２：２５５－２５８（１９９３）；Ｂｒｕｇｇｅｍａｎｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｙｅａｒ　ｉｎ　Ｉｍｍｕｎｏｌ．　７：３３（１９９３）；米国特許第５，５４５，８０７号；第５，５４５，８０６号；第５，５６９，８２５号；第５，６２５，１２６号；第５，６３３，４２５号；及び第５，６６１，０１６号；Ｍａｒｋｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　１０：７７９－７８３（１９９２）；Ｌｏｎｂｅｒｇ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ　３６８：８５６－８５９（１９９４）；Ｍｏｒｒｉｓｏｎ，Ｎａｔｕｒｅ　３６８：８１２－８１３（１９９４）；Ｆｉｓｈｗｉｌｄ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．　１４：８４５－８５１（１９９６）；Ｎｅｕｂｅｒｇｅｒ，Ｎａｔｕｒｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．１４：８２６（１９９６）；及びＬｏｎｂｅｒｇ　ａｎｄ　Ｈｕｓｚａｒ，Ｉｎｔｅｒｎ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１３：６５－９３（１９９５）を参照のこと）を含む様々な技術によって作製し得る。

【０２２４】
本明細書中で使用する場合、用語「結合する」、「～に特異的に結合する」、または「～に特異的である」とは、標的と抗体との結合などの測定可能で再現性のある相互作用を指し、これは、生体分子を含む分子の異種集団の存在下における標的の存在を決定づけるものである。例えば、標的（これはエピトープであり得る）に特異的に結合する抗体とは、他の標的への結合に比べて、高い親和性、結合力で、より容易に、及び／またはより長い持続時間でこの標的に結合する抗体である。一実施形態では、抗体が無関係の標的に結合する程度は、例えば、放射免疫測定法（ＲＩＡ）による測定において、標的に対する抗体の結合の約１０％未満である。特定の実施形態では、標的に特異的に結合する抗体は、１μＭ以下、１００ｎＭ以下、１０ｎＭ以下、１ｎＭ以下、または０．１ｎＭ以下の解離定数（K_D）を有する。特定の実施形態では、抗体は、異なる種由来のタンパク質間で保存されているタンパク質上のエピトープに特異的に結合する。別の実施形態では、特異的結合は、排他的結合を含み得るが、必ずしもそれを必要としない。本明細書中で使用する場合の用語、例えば、標的に対して10^{-4}Ｍ以下、代替として10^{-5}Ｍ以下、代替として10^{-6}Ｍ以下、代替として10^{-7}Ｍ以下、代替として10^{-8}Ｍ以下、代替として10^{-9}Ｍ以下、代替として10^{-10}Ｍ以下、代替として10^{-11}Ｍ以下、代替として10^{-12}Ｍ以下のK_D、または10^{-4}Ｍ～10^{-6}Ｍもしくは10^{-6}Ｍ～10^{-10}Ｍもしくは10^{-7}Ｍ～10^{-9}ＭのK_Dを有する分子によって表すことができる。当業者には理解されるように、親和性及びK_Dの値は、逆相関している。抗原に対する高い親和性は、低K_D値によって測定される。一実施形態では、用語「特異的結合」とは、ある分子がいずれの他のポリペプチドまたはポリペプチドエピトープにも実質的に結合することなく特定のポリペプチド上の特定のポリペプチドまたはエピトープに結合する結合を指す。
【０２２５】
本明細書中で使用する場合、語句「実質的に低減した」または「実質的に異なる」とは、当業者であれば２つの値の間の差異を、前記値（例えば、K_D値）によって測定される生物学的特徴に関して統計的に有意であるとみなすような、２つの数値（一般的に、一方はある分子に関連し、他方は参照／比較用分子に関連する）間の十分に高い度合いの差異を表す。前記２つの値の間の差異は、例えば、参照／比較用分子の値の関数として、約１０％超、約２０％超、約３０％超、約４０％超、及び／または約５０％超である。
【０２２６】
本明細書中で使用する場合、用語「実質的に同様の」または「実質的に同じ」とは、当業者であれば２つの値の間の差異を、前記値（例えば、K_D値）によって測定される生物学的特徴に関して生物学的及び／または統計的有意性がほとんどないか、またはまったくないとみなすような、２つの数値（例えば、一方は本発明の抗体に関連し、他方は参照／比較用抗体に関連する）間の十分に高い度合いの類似性を表す。前記２つの値の間の差異は、例えば、参照／比較の値の関数として、約５０％未満、約４０％未満、約３０％未満、約２０％未満、及び／または約１０％未満である。
【０２２７】
参照ポリペプチド配列に対する「アミノ酸配列同一性の割合（％）」は、配列をアラインメントし、場合によりギャップを導入して、最大の配列同一性の割合を達成した後の、及び保存的置換を配列同一性の一部として考慮しない場合の、参照ポリペプチド配列におけるアミノ酸残基と同一である候補配列におけるアミノ酸残基の割合として定義される。アミノ酸配列同一性の割合を決定することを目的としたアラインメントは、当技術分野の技術範囲内の様々な方法、例えば、ＢＬＡＳＴ、ＢＬＡＳＴ－２、ＡＬＩＧＮ、またはＭｅｇａｌｉｇｎ（ＤＮＡＳＴＡＲ）ソフトウェアなどの、公的に利用可能なコンピュータソフトウェアを使用して、達成することができる。当業者であれば、比較する配列の全長にわたって最大のアラインメントを得るために必要とされる任意のアルゴリズムを含む、配列をアラインメントするための適切なパラメータを決定することができる。しかしながら、本明細書における目的のために、アミノ酸配列同一性の割合の値を、配列比較コンピュータプログラムＡＬＩＧＮ－２を使用して生成する。ＡＬＩＧＮ－２配列比較コンピュ

ータプログラムは、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．によって記述され、ソースコードは、ユーザ文書と共に米国著作権庁，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ　Ｄ．Ｃ．，２０５５９に提出されており、米国著作権番号ＴＸＵ５１００８７の下に登録されている。ＡＬＩＧＮ－２プログラムは、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．，Ｓｏｕｔｈ　Ｓａｎ　Ｆｒａｎｃｉｓｃｏ，Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａから公的に利用可能であるか、またはソースコードからコンパイルし得る。ＡＬＩＧＮ－２プログラムは、デジタルＵＮＩＸ　Ｖ４．０Ｄを含むＵＮＩＸオペレーティングシステムで使用する場合はコンパイルすべきである。すべての配列比較パラメータは、ＡＬＩＧＮ－２プログラムによって設定され、変更はない。

【０２２８】

アミノ酸配列比較のためにＡＬＩＧＮ－２を用いる場合、所与のアミノ酸配列Ｂに対する、それとの、またはそれと対比した所与のアミノ酸配列Ａのアミノ酸配列同一性の割合（あるいは、これは、所与のアミノ酸配列Ｂに対する、それとの、またはそれと対比した、ある特定のアミノ酸配列同一性の割合を有するか、またはそれを含む、所与のアミノ酸配列Ａと表現することができる）は、以下のように算出される：

１００×分数Ｘ／Ｙ

式中、Ｘは、配列アラインメントプログラムＡＬＩＧＮ－２によって、そのプログラムのＡ及びＢのアラインメントにおいて完全な一致としてスコア化されたアミノ酸残基の数であり、Ｙは、Ｂ中のアミノ酸残基の総数である。アミノ酸配列Ａの長さがアミノ酸配列Ｂの長さと等しくない場合、Ｂに対するＡのアミノ酸配列同一性の割合は、Ａに対するＢのアミノ酸配列同一性の割合と等しくはならないことが理解されるだろう。特に明記されない限り、本明細書中で使用するすべてのアミノ酸配列同一性の割合の値は、直前の段落に記載したようにＡＬＩＧＮ－２コンピュータプログラムを使用して得られる。

【０２２９】

本明細書中で使用する場合、「対象」または「個体」とは、ヒトまたは非ヒト哺乳類、例えば、ウシ、ウマ、イヌ、ヒツジ、またはネコなどを含むがこれらに限定されない、哺乳類を意味する。いくつかの実施形態では、対象はヒトである。患者もまた、本明細書中では対象である。

【０２３０】

本明細書中で使用する用語「試料」とは、例えば、物理的、生化学的、化学的、及び／または生理学的特性に基づいて、特徴決定及び／または同定しようとする細胞実体及び／または他の分子実体を含有する、目的の対象及び／または個体から得られるか、またはそれに由来する組成物を指す。例えば、語句「腫瘍試料」、「疾患試料」及びその変型は、特徴決定しようとする細胞実体及び／または分子実体を含むことが予想されるか、または知られている目的の対象から得られる任意の試料を指す。いくつかの実施形態では、試料は、腫瘍組織試料（例えば、肺癌腫瘍組織試料、例えば、ＮＳＣＬＣ腫瘍組織試料、例えば、扁平上皮または非扁平上皮ＮＳＣＬＣ腫瘍組織試料、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ腫瘍組織試料（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ腫瘍組織試料）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ腫瘍組織試料（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ腫瘍組織試料）である。他の試料として、初代または培養細胞または細胞株、細胞上清、細胞溶解物、血小板、血清、血漿、硝子体液、リンパ液、滑液、卵胞液、精液、羊水、乳、全血、血液由来細胞、尿、脳脊髄液、唾液、痰、涙液、汗、粘液、糞便、腫瘍溶解物、及び組織培養培地、組織抽出物、例えば、均質化した組織、細胞抽出物、ならびに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。

【０２３１】

本明細書中で使用する場合、「参照試料」、「参照細胞」、「参照組織」、「対照試料」、「対照細胞」、または「対照組織」とは、比較目的のために使用する試料、細胞、組織、標準物、またはレベルを指す。一実施形態では、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織を、同じ対象または個体の身体の健常な及び／または罹患していない部分（例えば、組織または細胞）から採取する。例えば、罹患細胞または組織に隣接する健常な及び／または罹患していない細胞または組織（例えば、腫瘍に隣接

する細胞または組織）。別の実施形態では、参照試料を、同じ対象の身体の治療されていない組織及び／または細胞から採取する。さらに別の実施形態では、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織を、対象ではない対象の身体の健常な及び／または罹患していない部分（例えば、組織または細胞）から採取する。さらに別の実施形態では、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織を、対象ではない個体の身体の治療されていない組織及び／または細胞から採取する。

【０２３２】

本明細書中で使用する場合、用語「タンパク質」とは、特に明記されない限り、霊長類（例えば、ヒト）ならびにげっ歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳類を含む任意の脊椎動物源由来の任意の天然タンパク質を指す。本用語は、「全長」の未プロセシングタンパク質、及び細胞内でのプロセシングから得られるタンパク質の任意の形態を包含する。本用語はまた、タンパク質の天然のバリアント、例えば、スプライスバリアントまたは対立遺伝子バリアントも包含する。

【０２３３】

本明細書中で同じ意味で使用する「ポリヌクレオチド」または「核酸」とは、任意の長さのヌクレオチドのポリマーを指し、これにはＤＮＡ及びＲＮＡが含まれる。ヌクレオチドは、デオキシリボヌクレオチド、リボヌクレオチド、修飾ヌクレオチドもしくは塩基、及び／またはそれらの類似体、あるいはＤＮＡもしくはＲＮＡポリメラーゼにより、または合成反応によりポリマーに組み込むことができる任意の基質であり得る。したがって、例えば、本明細書中で定義するポリヌクレオチドとして、単鎖及び二本鎖ＤＮＡ、単鎖及び二本鎖領域を含むＤＮＡ、単鎖及び二本鎖ＲＮＡ、ならびに単鎖及び二本鎖領域を含むＲＮＡ、単鎖もしくはより一般的には二本鎖であり得るか、または単鎖及び二本鎖領域を含み得るＤＮＡ及びＲＮＡを含むハイブリッド分子が挙げられるが、これらに限定されない。さらに、本明細書中で使用する用語「ポリヌクレオチド」は、ＲＮＡもしくはＤＮＡ、またはＲＮＡ及びＤＮＡの両方を含む三本鎖領域を指す。そのような領域内の鎖は、同じ分子由来であっても異なる分子由来であってもよい。これらの領域は、これらの分子のうちの１つ以上のすべてを含み得るが、より一般的には、これらの分子のうちのいくつかの領域のみを含む。三重らせん領域の分子のうちの１つは、多くの場合、オリゴヌクレオチドである。用語「ポリヌクレオチド」及び「核酸」には、具体的には、ｍＲＮＡ及びｃＤＮＡが含まれる。

【０２３４】

ポリヌクレオチドは、メチル化ヌクレオチド及びそれらの類似体などの修飾ヌクレオチドを含み得る。存在する場合、ヌクレオチド構造への修飾を、ポリマーの組立て前または後に付与してもよい。ヌクレオチドの配列を、非ヌクレオチド成分により中断させてもよい。ポリヌクレオチドを、合成後に、例えば標識との複合体化によりさらに修飾してもよい。他のタイプの修飾として、例えば、天然ヌクレオチドのうちの１つ以上を類似体と置換する「キャップ」、ヌクレオチド間修飾、例えば、非電荷性結合（例えば、メチルホスホン酸塩、ホスホトリエステル、ホスホアミデート、カルバメートなど）及び電荷性結合（例えば、ホスホロチオエート、ホスホロジチオエートなど）による修飾、懸垂部分、例えばタンパク質（例えば、ヌクレアーゼ、毒素、抗体、シグナルペプチド、ポリ－Ｌ－リジンなど）などを含むもの、インターカレーター（例えば、アクリジン、ソラレンなど）によるもの、キレート剤（例えば、金属、放射活性金属、ホウ素、酸化金属など）を含むもの、アルキル化剤を含むもの、修飾結合（例えば、αアノマー核酸など）によるもの、ならびにポリヌクレオチド（複数可）の未修飾形態が挙げられる。さらに、糖内に通常存在するヒドロキシル基のうちのいずれかを、例えば、ホスホン酸基、リン酸基により置換するか、標準保護基により保護するか、もしくは活性化させて追加のヌクレオチドへの追加の結合を準備してもよく、または固体もしくは半固体支持体に複合体化させてもよい。５′末端及び３′末端ＯＨを、リン酸化するか、またはアミンもしくは１～２０個の炭素原子の有機キャッピング基部分と置換することができる。他のヒドロキシルもまた、標準保護基に誘導体化してもよい。ポリヌクレオチドは、例えば、２’－Ｏ－メチル－、２’－

Ｏ－アリル、２’－フルオロ－または２’－アジド－リボース、炭素環糖の類似体、α－アノマー糖、アラビノース、キシロースまたはリキソースなどのエピマー糖、ピラノース糖、フラノース糖、セドヘプツロース、アクリル酸類似体、及びメチルリボシドなどの脱塩基ヌクレオシド類似体を含む、当技術分野で一般的に公知であるリボース糖またはデオキシリボース糖の類似形態も含むことができる。１つ以上のホスホジエステル結合を、代替の連結基に置き換えてもよい。これらの代替の連結基として、リン酸を、Ｐ（Ｏ）Ｓ（「チオエート」）、Ｐ（Ｓ）Ｓ（「ジチオエート」）、“（Ｏ）NR_2（「アミデート」）、Ｐ（Ｏ）Ｒ、Ｐ（Ｏ）ＯＲ’、ＣＯ、またはCH_2（「ホルムアセタール」）（式中、各ＲまたはＲ’は、独立して、Ｈであるか、または場合によりエーテル（－Ｏ－）結合を含有する置換もしくは非置換アルキル（１－２０Ｃ）、アリール、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、もしくはアラルジルである）に置き換える実施形態が挙げられるが、これらに限定されない。ポリヌクレオチド内のすべての結合が同一である必要はない。前述の説明は、ＲＮＡ及びＤＮＡを含む、本明細書において言及するすべてのポリヌクレオチドに当てはまる。

【０２３５】

本明細書中で使用する「担体」には、用いる用量及び濃度において、それに曝露される細胞または哺乳類にとって無毒である、薬学的に許容される担体、賦形剤、または安定剤が含まれる。多くの場合、生理的に許容される担体は、ｐＨ緩衝水溶液である。生理学的に許容される担体の例として、リン酸、クエン酸、及び他の有機酸などの緩衝液；アスコルビン酸を含む抗酸化剤；低分子量（約１０残基未満）ポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチン、または免疫グロブリンなどのタンパク質；ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー；グリシン、グルタミン、アスパラギン、アルギニン、またはリジンなどのアミノ酸；グルコース、マンノース、またはデキストリンを含む、単糖類、二糖類、及び他の炭水化物；ＥＤＴＡなどのキレート剤；マンニトールまたはソルビトールなどの糖アルコール；ナトリウムなどの塩形成対イオン；及び／またはＴＷＥＥＮ（商標）、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、及びＰＬＵＲＯＮＩＣＳ（商標）などの非イオン性界面活性剤が挙げられる。

【０２３６】

語句「薬学的に許容される」とは、物質または組成物が、製剤に含まれる他の成分及び／またはそれを用いて治療する哺乳類と、化学的及び／または毒物学的に適合性でなければならないことを示す。

【０２３７】

用語「医薬製剤」とは、調製物の中に含有される活性成分の生物学的活性が有効になるような形態であり、製剤を投与するであろう対象にとって許容できないほど有毒である追加の成分を含有しない、調製物を指す。

【０２３８】

「製品」とは、少なくとも１つの試薬、例えば、疾患または障害（例えば、がん、例えば、肺癌、例えば、ＮＳＣＬＣ、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））を治療するための医薬品、及び添付文書を含む、任意の製品（例えば、パッケージまたは容器）またはキットである。特定の実施形態では、本明細書に記載の方法を実施するためのユニットとして、製品またはキットを、販売促進、流通、または販売する。

【０２３９】

「添付文書」とは、指示、用法、用量、投与、禁忌、パッケージ製品と併用する他の医薬品、及び／またはそのような医薬品の使用に関する警告に関する情報を含む、医薬品の商用パッケージに通例同梱される指示書を指す。

【０２４０】

ＩＩＩ．治療方法及び使用

本明細書において、有効量の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタ

ゴニスト抗体の１回以上の投薬サイクルを対象に投与することを含む、対象におけるがん（例えば、肺癌、例えば、ＮＳＣＬＣ、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））の治療方法及び使用を提供する。

【０２４１】

投与計画及び投与

本明細書に記載する本発明の治療方法及び使用は、一態様では、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象に、有効量の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び有効量の抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）を１回以上の投薬サイクルで投与し、それにより対象を治療することを含む。

【０２４２】

いくつかの例では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）の有効量は、３週間ごとに、約３０ｍｇ～約１２００ｍｇ（例えば、約３０ｍｇ～約１１００ｍｇ、例えば、約６０ｍｇ～約１０００ｍｇ、例えば、約１００ｍｇ～約９００ｍｇ、例えば、約２００ｍｇ～約８００ｍｇ、例えば、約３００ｍｇ～約８００ｍｇ、例えば、約４００ｍｇ～約８００ｍｇ、例えば、約４００ｍｇ～約７５０ｍｇ、例えば、約４５０ｍｇ～約７５０ｍｇ、例えば、約５００ｍｇ～約７００ｍｇ、例えば、約５５０ｍｇ～約６５０ｍｇ、例えば６００ｍｇ±１０ｍｇ、例えば６００±６ｍｇ、例えば６００±５ｍｇ、例えば６００±３ｍｇ、例えば６００±１ｍｇ、例えば６００±０．５ｍｇ、例えば６００ｍｇ）の固定用量である。いくつかの例では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）の有効量は、３週間ごとに、約３０ｍｇ～約６００ｍｇ（例えば、約５０ｍｇ～約６００ｍｇ、例えば、約６０ｍｇ～約６００ｍｇ、例えば、約１００ｍｇ～約６００ｍｇ、例えば、約２００ｍｇ～約６００ｍｇ、例えば、約２００ｍｇ～約５５０ｍｇ、例えば、約２５０ｍｇ～約５００ｍｇ、例えば、約３００ｍｇ～約４５０ｍｇ、例えば、約３５０ｍｇ～約４００ｍｇ、例えば、約３７５ｍｇ）の固定用量である。いくつかの例では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）の有効量は、３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量である。いくつかの例では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）の有効量は、３週間ごとに６００ｍｇの固定用量である。いくつかの例では、併用療法（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体、例えば、アテゾリズマブとの併用治療）で投与する固定用量の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）は、単剤療法として投与する抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体の標準用量に比べて低減され得る。

【０２４３】

いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）の有効量は、３週間ごとに、約８０ｍｇ～約１６００ｍｇ（例えば、約１００ｍｇ～約１６００ｍｇ、例えば、約２００ｍｇ～約１６００ｍｇ、例えば、約３００ｍｇ～約１６００ｍｇ、例えば、約４００ｍｇ～約１６００ｍｇ、例えば、約５００ｍｇ～約１６００ｍｇ、例えば、約６００ｍｇ～約１６００ｍｇ、例えば、約７００ｍｇ～約１６００ｍｇ、例えば、約８００ｍｇ～約１６００ｍｇ、例えば、約９００ｍｇ～約１５００ｍｇ、例えば、約１０００ｍｇ～約１４００ｍｇ、例えば、約１０５０ｍｇ～約１３５０ｍｇ、例えば、約１１００ｍｇ～約１３００ｍｇ、例えば、約１１５０ｍｇ～約１２５０ｍｇ、例えば、約１１７５ｍｇ～約１２２５ｍｇ、例えば、約１１９０ｍｇ～約１２１０ｍｇ、例えば、

１２００ｍｇ±５ｍｇ、例えば、１２００±２．５ｍｇ、例えば、１２００±１．０ｍｇ、例えば、１２００±０．５ｍｇ、例えば、１２００）の固定用量である。いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）の有効量は、３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量である。いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）の有効量は、３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量である。いくつかの例では、併用療法（例えば、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブとの併用治療）で投与する抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）の固定用量は、単剤療法として投与する抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体の標準用量に比べて低減され得る。

【０２４４】

いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）の有効量は、３週間ごとに、対象の体重あたり約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ（例えば、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約４５ｍｇ／ｋｇ、例えば、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約４０ｍｇ／ｋｇ、例えば、約１ｍｇ／ｋｇ～約３５ｍｇ／ｋｇ、例えば、約２．５ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ、例えば、約５ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、例えば、約１０ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ、例えば、約１２．５ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、例えば、約１５±２ｍｇ／ｋｇ、約１５±１ｍｇ／ｋｇ、約１５±０．５ｍｇ／ｋｇ、約１５±０．２ｍｇ／ｋｇ、または約１５±０．１ｍｇ／ｋｇ、例えば、約１５ｍｇ／ｋｇ）の用量である。いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）の有効量は、３週間ごとに、対象の体重あたり約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ（例えば、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、例えば、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、例えば、約１ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、例えば、約２．５ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、例えば、約５ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、例えば、約７．５ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、例えば、約１０ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、例えば、約１２．５ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、例えば、約１４ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、例えば、約１５±１ｍｇ／ｋｇ、例えば、約１５±０．５ｍｇ／ｋｇ、例えば、約１５±０．２ｍｇ／ｋｇ、例えば、約１５±０．１ｍｇ／ｋｇ、例えば、約１５ｍｇ／ｋｇ）の用量である。いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）の有効量は、３週間ごとに投与する約１５ｍｇ／ｋｇの用量である。いくつかの例では、併用療法（例えば、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブとの併用治療）で投与する抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）の用量は、単剤療法として投与する抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体の標準用量に比べて低減され得る。

【０２４５】

本発明の方法及び使用のいずれかにおいて、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）を、１回以上の投薬サイクル（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、または５０回以上の投薬サイクル）で投与してもよい。いくつかの例では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）の投薬サイクルを、臨床的有用性が損なわれるまで（例えば、疾患の進行の確認、薬剤耐性、死亡、または許容できない毒性）継続する。いくつかの例では、各投薬サイクルの長さは、約１８～２４日間（例えば、１５日間、１６日間、１７日間、１８日間、１９日間、２０日間、２１日間、２２日間、２３日間、または２４日間）である。いくつかの例では、各投薬サイクルの長さは約２１日間である。いくつかの例では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の

抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）を、各投薬サイクルの約１日目（例えば、１日目±３日）に投与する。例えば、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）を、各２１日サイクルの１日目に約６００ｍｇの固定用量で（すなわち、３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で）静脈内投与する。同様に、いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）を、各投薬サイクルの約１日目（例えば、１日目±３日）に投与する。例えば、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）を、各２１日サイクルの１日目に約１２００ｍｇの固定用量で（すなわち、３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で）静脈内投与する。いくつかの例では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）の両方を、各投薬サイクルの約１日目（例えば、１日目±３日）に投与する。例えば、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）を、各２１日サイクルの１日目に約６００ｍｇの固定用量で（すなわち、３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で）静脈内投与し、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）を、各２１日サイクルの１日目に約１２００ｍｇの固定用量で（すなわち、３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で）静脈内投与する。

【０２４６】

いくつかの例では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）を、約６０±１０分間（例えば、約５０分間、約５１分間、約５２分間、約５３分間、約５４分間、約５５分間、約５６分間、約５７分間、約５８分間、約５９分間、約６０分間、約６１分間、約６２分間、約６３分間、約６４分間、約６５分間、約６６分間、約６７分間、約６８分間、約６９分間、または約７０分間）にわたる静脈内注入によって対象に投与する。いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）を、約６０±１５分間（例えば、約４５分間、約４６分間、約４７分間、約４８分間、約４９分間、約５０分間、約５１分間、約５２分間、約５３分間、約５４分間、約５５分間、約５６分間、約５７分間、約５８分間、約５９分間、約６０分間、約６１分間、約６２分間、約６３分間、約６４分間、約６５分間、約６６分間、約６７分間、約６８分間、約６９分間、約７０分間、約７１分間、約７２分間、約７３分間、約７４分間、または約７５分間）にわたる静脈内注入によって対象に投与する。

【０２４７】

いくつかの例では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）を、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）の前に対象に投与する。いくつかの例では、方法は、例えば、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体の投与後かつ抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体の投与前に介在する第１の観察期間を含む。いくつかの例では、方法は、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体の投与後の第２の観察期間をさらに含む。いくつかの例では、方法は、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体の投与後の第１の観察期間及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体の投与後の第２の観察期間を含む。いくつかの例では、第１の観察期間及び第２の観察期間の長さはそれぞれ、約３０分間～約６０分間である。第１及び第２の観察期間の長さがそれぞれ約６０分間である場合、方法は、第１及び第２の観察期間中に抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を投与した後に、それぞれ、約３０±１０分間において、対象のバイタルサイン（例えば、脈拍数、呼吸数、血圧、及び体温）を記録することを含み得る。第１及び第２の観察期間の長さがそれぞれ約３０分間である場合、方法は、第１及び第２の観察期間中に抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を投与した後に、それぞれ、約１５±１０分間において、対象のバイタルサイン（例えば、脈拍数、呼吸数、血圧、及び体温）を記録することを含み得る。

【０２４８】
いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）を、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）の前に投与する。いくつかの例では、方法は、例えば、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体の投与後かつ抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体の投与前に介在する第１の観察期間を含む。いくつかの例では、方法は、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体の投与後の第２の観察期間を含む。いくつかの例では、方法は、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体の投与後の第１の観察期間及び抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体の投与後の第２の観察期間を含む。いくつかの例では、第１の観察期間及び第２の観察期間の長さはそれぞれ、約３０分間～約６０分間である。第１及び第２の観察期間の長さがそれぞれ約６０分間である場合、方法は、第１及び第２の観察期間中に抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体及び抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を投与した後に、それぞれ、約３０±１０分間において、対象のバイタルサイン（例えば、脈拍数、呼吸数、血圧、及び体温）を記録することを含み得る。第１及び第２の観察期間の長さがそれぞれ約３０分間である場合、方法は、第１及び第２の観察期間中に抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体及び抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を投与した後に、それぞれ、約１５±１０分間において、対象のバイタルサイン（例えば、脈拍数、呼吸数、血圧、及び体温）を記録することを含み得る。
【０２４９】
他の例では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）を対象に同時に投与する。いくつかの例では、方法は、例えば、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体の投与後に観察期間を含む。いくつかの例では、観察期間の長さはそれぞれ、約３０分間～約６０分間である。観察期間の長さがそれぞれ約６０分間である場合、方法は、観察期間中に抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体及び抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を投与した後に、それぞれ、約３０±１０分間において、対象のバイタルサイン（例えば、脈拍数、呼吸数、血圧、及び体温）を記録することを含み得る。観察期間の長さがそれぞれ約３０分間である場合、方法は、観察期間中に抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体及び抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を投与した後に、それぞれ、約１５±１０分間において、対象のバイタルサイン（例えば、脈拍数、呼吸数、血圧、及び体温）を記録することを含み得る。
【０２５０】
別の態様では、本発明は、３週間ごとに６００ｍｇの固定用量の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を、及び３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量のアテゾリズマブを、１回以上の投薬サイクルで対象に投与することによる、ＮＳＣＬＣ（例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象の治療方法を提供し、その場合、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、以下にさらに詳細に記載するように、配列番号１７または１８のアミノ酸配列を有するＶＨドメイン及び配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＬドメインを含む。
【０２５１】
別の態様では、本発明は、３週間ごとに６００ｍｇの固定用量のチラゴルマブを、及び３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量のアテゾリズマブを、１回以上の投薬サイクルで対象に投与することによる、ＮＳＣＬＣ（例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象の治療方法を提供する。
【０２５２】
別の態様では、本発明は、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば

、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象の治療方法において使用するための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）を提供し、方法は、有効量の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び有効量の抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を１回以上の投薬サイクルで対象に投与することを含む。

【０２５３】

いくつかの例では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）の有効量は、３週間ごとに、約３０ｍｇ～約１２００ｍｇ（例えば、約３０ｍｇ～約１１００ｍｇ、例えば、約６０ｍｇ～約１０００ｍｇ、例えば、約１００ｍｇ～約９００ｍｇ、例えば、約２００ｍｇ～約８００ｍｇ、例えば、約３００ｍｇ～約８００ｍｇ、例えば、約４００ｍｇ～約８００ｍｇ、例えば、約４００ｍｇ～約７５０ｍｇ、例えば、約４５０ｍｇ～約７５０ｍｇ、例えば、約５００ｍｇ～約７００ｍｇ、例えば、約５５０ｍｇ～約６５０ｍｇ、例えば６００ｍｇ±１０ｍｇ、例えば６００±６ｍｇ、例えば６００±５ｍｇ、例えば６００±３ｍｇ、例えば６００±１ｍｇ、例えば６００±０．５ｍｇ、例えば６００ｍｇ）の固定用量である。いくつかの例では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）の有効量は、３週間ごとに、約３０ｍｇ～約６００ｍｇ（例えば、約５０ｍｇ～約６００ｍｇ、例えば、約６０ｍｇ～約６００ｍｇ、例えば、約１００ｍｇ～約６００ｍｇ、例えば、約２００ｍｇ～約６００ｍｇ、例えば、約２００ｍｇ～約５５０ｍｇ、例えば、約２５０ｍｇ～約５００ｍｇ、例えば、約３００ｍｇ～約４５０ｍｇ、例えば、約３５０ｍｇ～約４００ｍｇ、例えば、約３７５ｍｇ）の固定用量である。いくつかの例では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）の有効量は、３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量である。いくつかの例では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）の有効量は、３週間ごとに６００ｍｇの固定用量である。いくつかの例では、併用療法（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体、例えば、アテゾリズマブとの併用治療）で投与しようとする固定用量の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）は、単剤療法として投与しようとする抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体の標準用量に比べて低減され得る。

【０２５４】

いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）の有効量は、３週間ごとに、約８０ｍｇ～約１６００ｍｇ（例えば、約１００ｍｇ～約１６００ｍｇ、例えば、約２００ｍｇ～約１６００ｍｇ、例えば、約３００ｍｇ～約１６００ｍｇ、例えば、約４００ｍｇ～約１６００ｍｇ、例えば、約５００ｍｇ～約１６００ｍｇ、例えば、約６００ｍｇ～約１６００ｍｇ、例えば、約７００ｍｇ～約１６００ｍｇ、例えば、約８００ｍｇ～約１６００ｍｇ、例えば、約９００ｍｇ～約１５００ｍｇ、例えば、約１０００ｍｇ～約１４００ｍｇ、例えば、約１０５０ｍｇ～約１３５０ｍｇ、例えば、約１１００ｍｇ～約１３００ｍｇ、例えば、約１１５０ｍｇ～約１２５０ｍｇ、例えば、約１１７５ｍｇ～約１２２５ｍｇ、例えば、約１１９０ｍｇ～約１２１０ｍｇ、例えば、１２００ｍｇ±５ｍｇ、例えば、１２００±２．５ｍｇ、例えば、１２００±１．０ｍｇ、例えば、１２００±０．５ｍｇ、例えば、１２００）の固定用量である。いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）の有効量は、３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量である。いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）の有効量は、３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量である。いくつかの例では、併用療法（例えば、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブとの併用治療）で投与しようとする抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）の固定用量は、単剤療法として投与しようとする抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体の標準用

量に比べて低減され得る。

【０２５５】

いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）の有効量は、３週間ごとに、対象の体重あたり約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ（例えば、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約４５ｍｇ／ｋｇ、例えば、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約４０ｍｇ／ｋｇ、例えば、約１ｍｇ／ｋｇ～約３５ｍｇ／ｋｇ、例えば、約２．５ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ、例えば、約５ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、例えば、約１０ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ、例えば、約１２．５ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、例えば、約１５±２ｍｇ／ｋｇ、約１５±１ｍｇ／ｋｇ、約１５±０．５ｍｇ／ｋｇ、約１５±０．２ｍｇ／ｋｇ、または約１５±０．１ｍｇ／ｋｇ、例えば、約１５ｍｇ／ｋｇ）の用量である。いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）の有効量は、３週間ごとに、対象の体重あたり約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ（例えば、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、例えば、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、例えば、約１ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、例えば、約２．５ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、例えば、約５ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、例えば、約７．５ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、例えば、約１０ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、例えば、約１２．５ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、例えば、約１４ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、例えば、約１５±１ｍｇ／ｋｇ、例えば、約１５±０．５ｍｇ／ｋｇ、例えば、約１５±０．２ｍｇ／ｋｇ、例えば、約１５±０．１ｍｇ／ｋｇ、例えば、約１５ｍｇ／ｋｇ）の用量である。いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）の有効量は、３週間ごとに投与する約１５ｍｇ／ｋｇの用量である。いくつかの例では、併用療法（例えば、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブとの併用治療）で投与する抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）の用量は、単剤療法として投与する抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体の標準用量に比べて低減され得る。

【０２５６】

抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）を、１回以上の投薬サイクル（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、または５０回以上の投薬サイクル）で投与してもよい。いくつかの例では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）の投薬サイクルを、臨床的有用性が損なわれるまで（例えば、疾患の進行の確認、薬剤耐性、死亡、または許容できない毒性）継続する。いくつかの例では、各投薬サイクルの長さは、約１８～２４日間（例えば、１５日間、１６日間、１７日間、１８日間、１９日間、２０日間、２１日間、２２日間、２３日間、または２４日間）である。いくつかの例では、各投薬サイクルの長さは約２１日間である。いくつかの例では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）を、各投薬サイクルの約１日目（例えば、１日目±３日）に投与する。例えば、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）を、各２１日サイクルの１日目に約６００ｍｇの固定用量で（すなわち、３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で）静脈内投与する。同様に、いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）を、各投薬サイクルの約１日目（例えば、１日目±３日）に投与する。例えば、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）を、各２１日サイクルの１日目に約１２００ｍｇの固定用量で（すなわち、３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で）静脈内投与する。いくつかの例では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開

示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）の両方を、各投薬サイクルの約１日目（例えば、１日目±３日）に投与する。例えば、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）を、各２１日サイクルの１日目に約６００ｍｇの固定用量で（すなわち、３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で）静脈内投与し、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）を、各２１日サイクルの１日目に約１２００ｍｇの固定用量で（すなわち、３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で）静脈内投与する。

【０２５７】

いくつかの例では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）を、約６０±１０分間（例えば、約５０分間、約５１分間、約５２分間、約５３分間、約５４分間、約５５分間、約５６分間、約５７分間、約５８分間、約５９分間、約６０分間、約６１分間、約６２分間、約６３分間、約６４分間、約６５分間、約６６分間、約６７分間、約６８分間、約６９分間、または約７０分間）にわたる静脈内注入によって対象に投与する。いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）を、約６０±１５分間（例えば、約４５分間、約４６分間、約４７分間、約４８分間、約４９分間、約５０分間、約５１分間、約５２分間、約５３分間、約５４分間、約５５分間、約５６分間、約５７分間、約５８分間、約５９分間、約６０分間、約６１分間、約６２分間、約６３分間、約６４分間、約６５分間、約６６分間、約６７分間、約６８分間、約６９分間、約７０分間、約７１分間、約７２分間、約７３分間、約７４分間、または約７５分間）にわたる静脈内注入によって対象に投与する。

【０２５８】

いくつかの例では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）を、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）の前に対象に投与する。いくつかの例では、方法は、例えば、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体の投与後かつ抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体の投与前に介在する第１の観察期間を含む。いくつかの例では、方法は、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体の投与後の第２の観察期間をさらに含む。いくつかの例では、方法は、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体の投与後の第１の観察期間及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体の投与後の第２の観察期間を含む。いくつかの例では、第１の観察期間及び第２の観察期間の長さはそれぞれ、約３０分間～約６０分間である。第１及び第２の観察期間の長さがそれぞれ約６０分間である場合、方法は、第１及び第２の観察期間中に抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を投与した後に、それぞれ、約３０±１０分間において、対象のバイタルサイン（例えば、脈拍数、呼吸数、血圧、及び体温）を記録することを含み得る。第１及び第２の観察期間の長さがそれぞれ約３０分間である場合、方法は、第１及び第２の観察期間中に抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を投与した後に、それぞれ、約１５±１０分間において、対象のバイタルサイン（例えば、脈拍数、呼吸数、血圧、及び体温）を記録することを含み得る。

【０２５９】

いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）を、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）の前に投与する。いくつかの例では、方法は、例えば、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体の投与後かつ抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体の投与前に介在する第１の観察期間を含む。いくつかの例では、方法は、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体の投与後の第２の観察期間を含む。いくつかの例では、方法は、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体の投与後の第１の観察期間及び抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体の投与後の第２の観察期間を含む。いくつかの例では、第１の観察期間及び第２の観察期間の長さはそれぞれ、約３０分間～約６０分間である。第１及び第２の観察期間の長さがそれぞ

れ約６０分間である場合、方法は、第１及び第２の観察期間中に抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体及び抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を投与した後に、それぞれ、約３０±１０分間において、対象のバイタルサイン（例えば、脈拍数、呼吸数、血圧、及び体温）を記録することを含み得る。第１及び第２の観察期間の長さがそれぞれ約３０分間である場合、方法は、第１及び第２の観察期間中に抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体及び抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を投与した後に、それぞれ、約１５±１０分間において、対象のバイタルサイン（例えば、脈拍数、呼吸数、血圧、及び体温）を記録することを含み得る。

【０２６０】

他の例では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）を対象に同時に投与する。いくつかの例では、方法は、例えば、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体の投与後に観察期間を含む。いくつかの例では、観察期間の長さはそれぞれ、約３０分間～約６０分間である。観察期間の長さがそれぞれ約６０分間である場合、方法は、観察期間中に抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体及び抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を投与した後に、それぞれ、約３０±１０分間において、対象のバイタルサイン（例えば、脈拍数、呼吸数、血圧、及び体温）を記録することを含み得る。観察期間の長さがそれぞれ約３０分間である場合、方法は、観察期間中に抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体及び抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を投与した後に、それぞれ、約１５±１０分間において、対象のバイタルサイン（例えば、脈拍数、呼吸数、血圧、及び体温）を記録することを含み得る。

【０２６１】

別の態様では、本発明は、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象の治療方法に使用するための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）を提供し、その場合、方法は、対象に３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を、３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量でアテゾリズマブを１回以上の投薬サイクルで投与することを含み、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、以下にさらに詳細に記載するように：配列番号１７または１８のアミノ酸配列を有するＶＨドメイン；及び配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＬドメインを含む。

【０２６２】

別の態様では、本発明は、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象の治療方法において使用するための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）を提供し、方法は、有効量の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び有効量の抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を１回以上の投薬サイクルで対象に投与することを含む。

【０２６３】

別の態様では、本発明は、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象の治療方法において使用するための医薬品の製造または調製における抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）の使用を提供し、方法は、医薬品を１回以上の投薬サイクルで対象に投与することを含み、その場合、医薬品を、有効量の抗ＴＩＧＩＴアンタ

ゴニスト抗体及び有効量の抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニストを投与するために製剤化する。

【０２６４】

別の態様では、本発明は、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象の治療方法において使用するための医薬品の製造における抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体の使用を提供し、方法は、医薬品及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を１回以上の投薬サイクルで対象に投与することを含み、その場合、医薬品を、有効量の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び有効量の抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を投与するために製剤化する。

【０２６５】

別の態様では、本発明は、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象の治療方法において使用するための医薬品の製造における抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体の使用を提供し、方法は、医薬品及び抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を１回以上の投薬サイクルで対象に投与することを含み、その場合、医薬品を、有効量の抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体及び有効量の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を投与するために製剤化する。

【０２６６】

いくつかの例では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）の有効量は、３週間ごとに、約３０ｍｇ～約１２００ｍｇ（例えば、約３０ｍｇ～約１１００ｍｇ、例えば、約６０ｍｇ～約１０００ｍｇ、例えば、約１００ｍｇ～約９００ｍｇ、例えば、約２００ｍｇ～約８００ｍｇ、例えば、約３００ｍｇ～約８００ｍｇ、例えば、約４００ｍｇ～約８００ｍｇ、例えば、約４００ｍｇ～約７５０ｍｇ、例えば、約４５０ｍｇ～約７５０ｍｇ、例えば、約５００ｍｇ～約７００ｍｇ、例えば、約５５０ｍｇ～約６５０ｍｇ、例えば６００ｍｇ±１０ｍｇ、例えば６００±６ｍｇ、例えば６００±５ｍｇ、例えば６００±３ｍｇ、例えば６００±１ｍｇ、例えば６００±０．５ｍｇ、例えば６００ｍｇ）の固定用量である。いくつかの例では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）の有効量は、３週間ごとに、約３０ｍｇ～約６００ｍｇ（例えば、約５０ｍｇ～約６００ｍｇ、例えば、約６０ｍｇ～約６００ｍｇ、例えば、約１００ｍｇ～約６００ｍｇ、例えば、約２００ｍｇ～約６００ｍｇ、例えば、約２００ｍｇ～約５５０ｍｇ、例えば、約２５０ｍｇ～約５００ｍｇ、例えば、約３００ｍｇ～約４５０ｍｇ、例えば、約３５０ｍｇ～約４００ｍｇ、例えば、約３７５ｍｇ）の固定用量である。いくつかの例では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）の有効量は、３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量である。いくつかの例では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）の有効量は、３週間ごとに６００ｍｇの固定用量である。いくつかの例では、併用療法（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体、例えば、アテゾリズマブとの併用治療）で投与しようとする固定用量の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）は、単剤療法として投与しようとする抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体の標準用量に比べて低減され得る。

【０２６７】

いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）の有効量は、３週間ごとに、約８０ｍｇ～約１６００ｍｇ（例えば、約１００ｍｇ～約１６００ｍｇ、例えば、約２００ｍｇ～約１６００ｍｇ、例えば、約３００ｍｇ～約１６００ｍｇ、例えば、約４００ｍｇ～約１６００ｍｇ、例えば、約５００ｍｇ～約１６００ｍｇ、

例えば、約６００ｍｇ～約１６００ｍｇ、例えば、約７００ｍｇ～約１６００ｍｇ、例えば、約８００ｍｇ～約１６００ｍｇ、例えば、約９００ｍｇ～約１５００ｍｇ、例えば、約１０００ｍｇ～約１４００ｍｇ、例えば、約１０５０ｍｇ～約１３５０ｍｇ、例えば、約１１００ｍｇ～約１３００ｍｇ、例えば、約１１５０ｍｇ～約１２５０ｍｇ、例えば、約１１７５ｍｇ～約１２２５ｍｇ、例えば、約１１９０ｍｇ～約１２１０ｍｇ、例えば、１２００ｍｇ±５ｍｇ、例えば、１２００±２．５ｍｇ、例えば、１２００±１．０ｍｇ、例えば、１２００±０．５ｍｇ、例えば、１２００）の固定用量である。いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）の有効量は、３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量である。いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）の有効量は、３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量である。いくつかの例では、併用療法（例えば、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブとの併用治療）で投与しようとする抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）の固定用量は、単剤療法として投与しようとする抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体の標準用量に比べて低減され得る。

【０２６８】

いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）の有効量は、３週間ごとに、対象の体重あたり約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ（例えば、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約４５ｍｇ／ｋｇ、例えば、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約４０ｍｇ／ｋｇ、例えば、約１ｍｇ／ｋｇ～約３５ｍｇ／ｋｇ、例えば、約２．５ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ、例えば、約５ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、例えば、約１０ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ、例えば、約１２．５ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、例えば、約１５±２ｍｇ／ｋｇ、約１５±１ｍｇ／ｋｇ、約１５±０．５ｍｇ／ｋｇ、約１５±０．２ｍｇ／ｋｇ、または約１５±０．１ｍｇ／ｋｇ、例えば、約１５ｍｇ／ｋｇ）の用量である。いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）の有効量は、３週間ごとに、対象の体重あたり約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ（例えば、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、例えば、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、例えば、約１ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、例えば、約２．５ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、例えば、約５ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、例えば、約７．５ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、例えば、約１０ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、例えば、約１２．５ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、例えば、約１４ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、例えば、約１５±１ｍｇ／ｋｇ、例えば、約１５±０．５ｍｇ／ｋｇ、例えば、約１５±０．２ｍｇ／ｋｇ、例えば、約１５±０．１ｍｇ／ｋｇ、例えば、約１５ｍｇ／ｋｇ）の用量である。いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）の有効量は、３週間ごとに投与する約１５ｍｇ／ｋｇの用量である。いくつかの例では、併用療法（例えば、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブとの併用治療）で投与する抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）の用量は、単剤療法として投与する抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体の標準用量に比べて低減され得る。

【０２６９】

本発明の使用のいずれかにおいて、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）を含む医薬品を、１回以上の投薬サイクル（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、または５０回以上の投薬サイクル）で投与してもよい。いくつかの例では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）を含む医薬品の投薬サイクルを、臨床

的有用性が損なわれるまで（例えば、疾患の進行の確認、薬剤耐性、死亡、または許容できない毒性）継続する。いくつかの例では、各投薬サイクルの長さは、約１８～２４日間（例えば、１５日間、１６日間、１７日間、１８日間、１９日間、２０日間、２１日間、２２日間、２３日間、または２４日間）である。いくつかの例では、各投薬サイクルの長さは約２１日間である。いくつかの例では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）を含む医薬品を、各投薬サイクルの約１日目（例えば、１日目±３日）に投与する。例えば、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）を含む医薬品を、各２１日サイクルの１日目に約６００ｍｇの固定用量で（すなわち、３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で）静脈内投与する。同様に、いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）を含む医薬品を、各投薬サイクルの約１日目（例えば、１日目±３日）に投与する。例えば、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）を含む医薬品を、各２１日サイクルの１日目に約１２００ｍｇの固定用量で（すなわち、３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で）静脈内投与する。いくつかの例では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）の両方を含む医薬品を、各投薬サイクルの約１日目（例えば、１日目±３日）に投与する。例えば、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）を含む医薬品を、各２１日サイクルの１日目に約６００ｍｇの固定用量で（すなわち、３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で）静脈内投与し、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）を含む医薬品を、各２１日サイクルの１日目に約１２００ｍｇの固定用量で（すなわち、３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で）静脈内投与する。

【０２７０】

いくつかの例では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）を含む医薬品を、約６０±１０分間（例えば、約５０分間、約５１分間、約５２分間、約５３分間、約５４分間、約５５分間、約５６分間、約５７分間、約５８分間、約５９分間、約６０分間、約６１分間、約６２分間、約６３分間、約６４分間、約６５分間、約６６分間、約６７分間、約６８分間、約６９分間、または約７０分間）にわたる静脈内注入によって対象に投与する。いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）を含む医薬品を、約６０±１５分間（例えば、約４５分間、約４６分間、約４７分間、約４８分間、約４９分間、約５０分間、約５１分間、約５２分間、約５３分間、約５４分間、約５５分間、約５６分間、約５７分間、約５８分間、約５９分間、約６０分間、約６１分間、約６２分間、約６３分間、約６４分間、約６５分間、約６６分間、約６７分間、約６８分間、約６９分間、約７０分間、約７１分間、約７２分間、約７３分間、約７４分間、または約７５分間）にわたる静脈内注入によって対象に投与する。

【０２７１】

いくつかの例では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）を含む医薬品を、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）を含む医薬品の前に対象に投与する。いくつかの例では、方法は、例えば、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を含む医薬品の投与後かつ抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を含む医薬品の投与前に介在する第１の観察期間を含む。いくつかの例では、方法は、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体の投与後の第２の観察期間をさらに含む。いくつかの例では、方法は、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を含む医薬品の投与後の第１の観察期間及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を含む医薬品の投与後の第２の観察期間を含む。いくつかの例では、第１の観察期間及び第２の観察期間の長さはそれぞれ、約３０分間～約６０分間である。第１及び第２の観察期間の長さがそれぞれ約６０分間である場合、方法は、第１及び第２の観察期間中に抗ＴＩＧＩＴアンタ

ゴニスト抗体を含む医薬品及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を含む医薬品を投与した後に、それぞれ、約３０±１０分間において、対象のバイタルサイン（例えば、脈拍数、呼吸数、血圧、及び体温）を記録することを含み得る。第１及び第２の観察期間の長さがそれぞれ約３０分間である場合、方法は、第１及び第２の観察期間中に抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体及び抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を投与した後に、それぞれ、約１５±１０分間において、対象のバイタルサイン（例えば、脈拍数、呼吸数、血圧、及び体温）を記録することを含み得る。

【０２７２】

いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）を含む医薬品を、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）の前に投与する。いくつかの例では、方法は、例えば、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を含む医薬品の投与後かつ抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を含む医薬品の投与前に介在する第１の観察期間を含む。いくつかの例では、方法は、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を含む医薬品の投与後の第２の観察期間を含む。いくつかの例では、方法は、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を含む医薬品の投与後の第１の観察期間及び抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を含む医薬品の投与後の第２の観察期間を含む。いくつかの例では、第１の観察期間及び第２の観察期間の長さはそれぞれ、約３０分間～約６０分間である。第１及び第２の観察期間の長さがそれぞれ約６０分間である場合、方法は、第１及び第２の観察期間中に抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を含む医薬品及び抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を含む医薬品を投与した後に、それぞれ、約３０±１０分間において、対象のバイタルサイン（例えば、脈拍数、呼吸数、血圧、及び体温）を記録することを含み得る。第１及び第２の観察期間の長さがそれぞれ約３０分間である場合、方法は、第１及び第２の観察期間中に抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を含む医薬品及び抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を含む医薬品を投与した後に、それぞれ、約１５±１０分間において、対象のバイタルサイン（例えば、脈拍数、呼吸数、血圧、及び体温）を記録することを含み得る。

【０２７３】

他の例では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）を含む医薬品及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）を含む医薬品を対象に同時に投与する。いくつかの例では、方法は、例えば、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を含む医薬品及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を含む医薬品の投与後に観察期間を含む。いくつかの例では、観察期間の長さはそれぞれ、約３０分間～約６０分間である。観察期間の長さがそれぞれ約６０分間である場合、方法は、観察期間中に抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を含む医薬品及び抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を含む医薬品を投与した後に、それぞれ、約３０±１０分間において、対象のバイタルサイン（例えば、脈拍数、呼吸数、血圧、及び体温）を記録することを含み得る。観察期間の長さがそれぞれ約３０分間である場合、方法は、観察期間中に抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を含む医薬品及び抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を含む医薬品を投与した後に、それぞれ、約１５±１０分間において、対象のバイタルサイン（例えば、脈拍数、呼吸数、血圧、及び体温）を記録することを含み得る。

【０２７４】

別の態様では、本発明は、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象の治療方法において使用するための医薬品の製造または調製における抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）の使用を提供し、方法は、医薬品を１回以上の投薬サイクルで対象に投与することを含み、その場合、医薬品を、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに約３０ｍｇ～約１２００ｍｇの固定用量で、及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタ

ゴニスト抗体を３週間ごとに約８０ｍｇ～約１６００ｍｇの固定用量で投与するために製剤化する。

【０２７５】

別の態様では、本発明は、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象の治療方法において使用するための医薬品の製造における抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体の使用を提供し、方法は、医薬品及び抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を１回以上の投薬サイクルで対象に投与することを含み、その場合、医薬品を、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を３週間ごとに約８０ｍｇ～約１６００ｍｇの固定用量で、及び抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに約３０ｍｇ～約１２００ｍｇの固定用量で投与するために製剤化する。

【０２７６】

別の態様では、本発明は、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象の治療方法において使用するための医薬品の製造における抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体の使用を提供し、方法は、医薬品及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を１回以上の投薬サイクルで対象に投与することを含み、その場合、医薬品を、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに約３０ｍｇ～約１２００ｍｇの固定用量で、及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を３週間ごとに約８０ｍｇ～約１６００ｍｇの固定用量で投与するために製剤化する。

【０２７７】

別の態様では、本発明は、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象の治療方法に使用するための医薬品の製造における抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及びアテゾリズマブの使用を提供し、方法は、医薬品を１回以上の投薬サイクルで対象に投与することを含み、その場合、医薬品を、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で、及びアテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与するために製剤化し、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、以下にさらに詳細に記載するように：配列番号１７または１８のアミノ酸配列を有するＶＨドメイン；及び配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＬドメインを含む。

【０２７８】

別の態様では、本発明は、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象の治療方法に使用するための医薬品の製造における抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体の使用を提供し、方法は、医薬品及びアテゾリズマブを１回以上の投薬サイクルで対象に投与することを含み、その場合、医薬品を、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与するために製剤化し、及びアテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与し、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、以下にさらに詳細に記載するように：配列番号１７または１８のアミノ酸配列を有するＶＨドメイン；及び配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＬドメインを含む。

【０２７９】

別の態様では、本発明は、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば

、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象の治療方法に使用するための医薬品の製造におけるアテゾリズマブの使用を提供し、方法は、医薬品及び抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を１回以上の投薬サイクルで対象に投与することを含み、その場合、医薬品を、アテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与するために製剤化し、及び抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与し、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、以下にさらに詳細に記載するように：配列番号１７または１８のアミノ酸配列を有するＶＨドメイン；及び配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＬドメインを含む。

【０２８０】

別の態様では、本発明は、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象の治療方法において使用するための医薬品の製造におけるチラゴルマブ及びアテゾリズマブの使用を提供し、方法は、医薬品を１回以上の投薬サイクルで対象に投与することを含み、その場合、医薬品を、チラゴルマブを３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で、及びアテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与するために製剤化する。

【０２８１】

別の態様では、本発明は、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象の治療方法において使用するための医薬品の製造におけるチラゴルマブの使用を提供し、方法は、医薬品及びアテゾリズマブを１回以上の投薬サイクルで対象に投与することを含み、その場合、医薬品を、チラゴルマブを３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与するために製剤化し、及びアテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与する。

【０２８２】

別の態様では、本発明は、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象の治療方法において使用するための医薬品の製造におけるアテゾリズマブの使用を提供し、方法は、医薬品及びチラゴルマブを１回以上の投薬サイクルで対象に投与することを含み、その場合、医薬品を、アテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与するために製剤化し、及びチラゴルマブを３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与する。

【０２８３】

本明細書に記載の方法、使用、または使用のための組成物のいずれかにおいて、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び抗ＰＤ－Ｌ１抗体（例えば、アテゾリズマブ）、またはその医薬品を、１つ以上の追加の抗がん治療薬（複数可）（例えば、化学療法剤、細胞傷害剤、成長阻害剤、放射線療法／放射線治療、及び／または本明細書中の上記で詳述したような抗ホルモン剤）と併用して（別々にまたは一緒に）投与してもよい。

【０２８４】

本明細書に記載の方法、使用、または使用のための組成物のいずれかにおいて、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び抗ＰＤ－Ｌ１抗体（例えば、アテゾリズマブ）、またはその医薬品は、肺癌に罹患している対象を治療するためのものである。いくつかの例では、肺癌は、ＮＳＣＬＣである。がんは、早期または後期であり得る。いくつかの例では、ＮＳＣＬＣは、扁平上皮ＮＳＣＬＣである。いくつかの例では、ＮＳＣＬＣは、非扁平上皮ＮＳＣＬＣである。いくつかの例では、ＮＳＣＬＣは、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣであ

る。いくつかの例では、ＮＳＣＬＣは、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣである。いくつかの例では、ＮＳＣＬＣは、再発性または転移性ＮＳＣＬＣである。いくつかの例では、ＮＳＣＬＣは、ＩＶ期ＮＳＣＬＣである。いくつかの例では、対象は、ＩＶ期ＮＳＣＬＣを以前に治療されていない。

【０２８５】

いくつかの例では、本明細書に記載の方法、使用、または使用のための組成物のいずれかにおいて、対象は、増感性上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）遺伝子変異または未分化リンパ腫キナーゼ（ＡＬＫ）遺伝子再構成を有していない。いくつかの例では、対象は、米国東海岸がん臨床試験グループ（ＥＣＯＧ）パフォーマンスステータス（ＰＳ）が、０または１である。

【０２８６】

いくつかの例では、本明細書に記載の方法、使用、または使用のための組成物のいずれかにおいて、対象は、ＮＳＣＬＣの肺リンパ上皮腫様癌サブタイプを有さない。

【０２８７】

いくつかの例では、本明細書に記載の方法、使用、または使用のための組成物のいずれかにおいて、対象は、活動性エプスタイン・バーウイルス（ＥＢＶ）感染症または既知のもしくは疑われる慢性活動性ＥＢＶ感染症に罹患していない。いくつかの例では、対象は、ＥＢＶ　ＩｇＭに関して陰性であり、及び／またはＥＢＶ　ＰＣＲで陰性である。いくつかの例では、対象はＥＢＶ　ＩｇＭに関して陰性であり、及び／またはＥＢＶ　ＰＣＲで陰性であり、ならびにＥＢＶ　ＩｇＧに関して陽性であり、及び／またはエプスタイン・バー核抗原（ＥＢＮＡ）に関して陽性である。他の例では、対象は、ＥＢＶ　ＩｇＧに関して陰性であり、及び／またはＥＢＮＡに関して陰性である。

【０２８８】

いくつかの例では、本明細書に記載の方法、使用、または使用のための組成物のいずれかにおいて、対象は、ＰＤ－Ｌ１で選択された腫瘍を有する（例えば、２２Ｃ３抗体を用いたＩＨＣによって決定される最小ＴＰＳ≧１％の腫瘍ＰＤ－Ｌ１発現）。いくつかの例では、ＰＤ－Ｌ１で選択された腫瘍とは、免疫組織化学（ＩＨＣ）アッセイにより、検出可能なＰＤ－Ｌ１タンパク質発現レベルを有すると判定された腫瘍である。いくつかの例では、ＩＨＣアッセイにおいて、抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３、ＳＰ１４２、ＳＰ２６３、または２８－８を使用する。いくつかの例では、ＩＨＣアッセイにおいて、抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用する。いくつかの例では、腫瘍試料は、１％以上の腫瘍細胞陽性率（ＴＰＳ）を有すると判定される。いくつかの例では、ＴＰＳは、１％以上かつ５０％未満である。いくつかの例では、ＴＰＳは、５０％以上である。

【０２８９】

いくつかの例では、本明細書に記載の方法、使用、または使用のための組成物のいずれかにおいて、ＩＨＣアッセイにおいて抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用する。いくつかの例では、腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の１％以上において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている。いくつかの例では、腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の１％以上かつ５％未満において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている。いくつかの例では、腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の５％以上かつ５０％未満において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている。いくつかの例では、腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の５０％以上において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている。いくつかの例では、腫瘍試料は、腫瘍試料の１％以上を構成する腫瘍浸潤性免疫細胞において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている。いくつかの例では、腫瘍試料は、腫瘍試料の１％以上かつ５％未満を構成する腫瘍浸潤性免疫細胞において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている。いくつかの例では、腫瘍試料は、腫瘍試料の５％以上かつ１０％未満を構成する腫瘍浸潤性免疫細胞において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている。いくつかの例では、腫瘍試料は、腫瘍試料の１０％以上を構成する腫瘍浸潤性免疫細胞において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている。

【０２９０】
いくつかの例では、本明細書に記載の方法、使用、または使用のための組成物のいずれかにおいて、検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルは、検出可能なＰＤ－Ｌ１核酸発現レベルである。いくつかの例では、検出可能なＰＤ－Ｌ１核酸発現レベルが、ＲＮＡ－ｓｅｑ、ＲＴ－ｑＰＣＲ、ｑＰＣＲ、マルチプレックスｑＰＣＲもしくはＲＴ－ｑＰＣＲ、マイクロアレイ分析、ＳＡＧＥ、ＭａｓｓＡＲＲＡＹ技術、ＩＳＨ、またはそれらの組み合わせにより測定されている。
【０２９１】
いくつかの例では、本明細書に記載の方法、使用、または使用のための組成物のいずれかにおいて、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を投与して、臨床応答を生じさせる。いくつかの例では、臨床応答は、参照の奏効率（ＯＲＲ）と比較した、対象のＯＲＲの増加である。いくつかの例では、参照のＯＲＲは、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を含むが抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を含まない治療を受けた対象の集団のＯＲＲ中央値である。いくつかの例では、臨床応答は、参照の無増悪生存期間（ＰＦＳ）と比較した、対象のＰＦＳ期間の増加である。いくつかの例では、参照のＰＦＳ期間は、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を含むが抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を含まない治療を受けた対象の集団のＰＦＳ期間中央値である。
【０２９２】
ＩＶ．診断方法及び使用
本発明は、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象のための療法の選択方法を提供し、療法は、対象から採取した試料中の１つ以上のバイオマーカーの存在及び／または発現レベル／発現量を測定することを含む診断方法によって導かれる。
【０２９３】
本明細書ではさらに、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患しており、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を含む治療からベネフィットを受ける可能性がある対象の識別方法を提供し、識別は、対象から採取した試料中の１つ以上のバイオマーカーの存在及び／または発現レベル／発現量を測定することを含む診断方法によって導かれる。
【０２９４】
本明細書ではさらに、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象の療法に対する応答性の評価方法を提供し、さらなる療法は、対象から採取した試料中の１つ以上のバイオマーカーの存在及び／または発現レベル／発現量を測定することを含む診断方法によって導かれる。
【０２９５】
本明細書ではさらに、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象の療法の最適化方法を提供し、さらなる療法は、対象から採取した試料中の１つ以上のバイオマーカーの存在及び／または発現レベル／発現量を測定することを含む診断方法によって導かれる。
【０２９６】
本明細書に記載の方法において使用するためのバイオマーカーには、腫瘍組織でのＰＤ－Ｌ１及びＴＩＧＩＴ発現、ＷＧＳ及び／またはＮＧＳにより同定される、腫瘍組織由来

及び／または血液中の循環腫瘍ＤＮＡ由来の生殖細胞系列変異及び体細胞系列変異（突然変異荷重、ＭＳＩ、及びＭＭＲ欠損を含むが、これらに限定されない）、ならびに血漿由来サイトカインが含まれ得るが、これらに限定されない。いくつかの例では、バイオマーカーは、ＰＤ－Ｌ１である。

【０２９７】

いくつかの例では、方法は、対象由来の試料中のバイオマーカー（例えば、ＰＤ－Ｌ１）の存在及び／または発現レベル／発現量を測定し、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）を１回以上の投薬サイクルで３週間ごとに約３０ｍｇ～約１２００ｍｇの固定用量で、及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体、例えば、アテゾリズマブ）を１回以上の投薬サイクルで３週間ごとに約８０ｍｇ～約１６００ｍｇの固定用量で、対象に投与することを含む。いくつかの例では、方法は、対象由来の試料中のバイオマーカー（例えば、ＰＤ－Ｌ１）の存在及び／または発現レベル／発現量を測定し、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）を１回以上の投薬サイクルで３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で、及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体、例えば、アテゾリズマブ）を３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で、対象に投与することを含む。

【０２９８】

バイオマーカー（例えば、ＰＤ－Ｌ１）の存在及び／または発現レベル／発現量は、タンパク質、タンパク質断片、ＤＮＡ、ｍＲＮＡ、ｃＤＮＡ、及び／または遺伝子のコピー数を含むがこれらに限定されない、当技術分野で公知の任意の適切な基準に基づいて定性的及び／または定量的に決定することができる。

【０２９９】

いくつかの例では、バイオマーカーの発現レベルまたは発現量は、対象由来の腫瘍試料中の検出可能なＰＤ－Ｌ１タンパク質発現レベルである。いくつかの例では、ＰＤ－Ｌ１のタンパク質発現レベルが、免疫組織化学（ＩＨＣ）アッセイによって測定されている。いくつかの例では、ＩＨＣアッセイにおいて、抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３、ＳＰ１４２、ＳＰ２６３、または２８－８を使用する。特定の例では、ＩＨＣアッセイにおいて、抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用する。いくつかの例では、腫瘍試料の腫瘍細胞陽性率（ＴＰＳ）は、約１％以上（例えば、約１％以上、約２％以上、約３％以上、約４％以上、約５％以上、約１０％以上、約１５％以上、約２０％以上、約２５％以上、約３０％以上、約３５％以上、約４０％以上、約５０％以上、約５５％以上、約６０％以上、約６５％以上、約７０％以上、約８０％以上、約８５％以上、約９０％以上、約９５％以上、または約９９％以上）であると測定されている。例えば、いくつかの例では、腫瘍試料は、検出可能なＰＤ－Ｌ１タンパク質発現レベル、及び約１％～約９９％未満（例えば、約１％～約９５％未満、約１％～約９０％未満、約１％～約８５％未満、約１％～約８０％未満、約１％～約７５％未満、約１％～約７０％未満、約１％～約６５％未満、約１％～約６０％未満、約１％～約５５％未満、約１％～約５０％未満、約１％～約４０％未満、約１％～約３５％未満、約１％～約３０％未満、約１％～約２５％未満、約１％～約２０％未満、約１％～約１５％未満、約１％～約１０％未満、約１％～約５％未満、約５％～約９５％未満、約５％～約９０％未満、約５％～約８５％未満、約５％～約８０％未満、約５％～約７５％未満、約５％～約７０％未満、約５％～約６５％未満、約５％～約６０％未満、約５％～約５５％未満、約５％～約５０％未満、約５％～約４０％未満、約５％～約３５％未満、約５％～約３０％未満、約５％～約２５％未満、約５％～約２０％未満、約５％～約１５％未満、約５％～約１０％未満、約１０％～約９５％未満、約１０％～約９０％未満、約１０％～約８５％未満、約１０％～約８０％未満、約１０％～約７５％未満、約１０％～約７０％未満、約１０％～約６５％未満、約１０％～約６０％未満、約１０％～約５５％未満、約１０％～約５０％未満、約１０％～約４０％未満、約１０％～約３５％未満、約１０％～約３０％未満、約１０％～約２５％未満、約１０％～約２０％未満、約１０％～約１５％未満）のＴＰＳを有する。いくつかの例では、ＴＰＳは、１％以上かつ

５０％未満（例えば、約１％～約４９％、約１％～約４５％、約１％～約４０％、約１％～約３５％、約１％～約３０％、約１％～約２５％、約１％～約２０％、約１％～約１５％、約１％～約１０％、約１％～約５％、または約１％～約２．５％）である。いくつかの例では、ＴＰＳは、５０％以上（例えば、約５０％～約９９％、約５０％～約９０％、約５０％～約８５％、約５０％～約８０％、約５０％～約７５％、約５０％～約７０％、約５０％～約６５％、約５０％～約６０％、または約５０％～約５５％）である。

【０３００】

いくつかの例では、ＩＨＣアッセイにおいて、抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用する。いくつかの例では、対象由来の腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の１％以上（例えば、約１％以上、約２％以上、約３％以上、約４％以上、約５％以上、約１０％以上、約１５％以上、約２０％以上、約２５％以上、約３０％以上、約３５％以上、約４０％以上、約５０％以上、約５５％以上、約６０％以上、約６５％以上、約７０％以上、約８０％以上、約８５％以上、約９０％以上、約９５％以上、または約９９％以上）において、検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると測定されている。例えば、いくつかの例では、腫瘍試料は、例えば面積で、腫瘍試料の約１％～約９９％未満（例えば、約１％～約９５％未満、約１％～約９０％未満、約１％～約８５％未満、約１％～約８０％未満、約１％～約７５％未満、約１％～約７０％未満、約１％～約６５％未満、約１％～約６０％未満、約１％～約５５％未満、約１％～約５０％未満、約１％～約４０％未満、約１％～約３５％未満、約１％～約３０％未満、約１％～約２５％未満、約１％～約２０％未満、約１％～約１５％未満、約１％～約１０％未満、約１％～約５％未満、約５％～約９５％未満、約５％～約９０％未満、約５％～約８５％未満、約５％～約８０％未満、約５％～約７５％未満、約５％～約７０％未満、約５％～約６５％未満、約５％～約６０％未満、約５％～約５５％未満、約５％～約５０％未満、約５％～約４０％未満、約５％～約３５％未満、約５％～約３０％未満、約５％～約２５％未満、約５％～約２０％未満、約５％～約１５％未満、約５％～約１０％未満、約１０％～約９５％未満、約１０％～約９０％未満、約１０％～約８５％未満、約１０％～約８０％未満、約１０％～約７５％未満、約１０％～約７０％未満、約１０％～約６５％未満、約１０％～約６０％未満、約１０％～約５５％未満、約１０％～約５０％未満、約１０％～約４０％未満、約１０％～約３５％未満、約１０％～約３０％未満、約１０％～約２５％未満、約１０％～約２０％未満、約１０％～約１５％未満）を構成する腫瘍細胞において、検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有する。

【０３０１】

いくつかの例では、対象由来の腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の１％以上かつ５％未満において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている。いくつかの例では、対象由来の腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の５％以上かつ５０％未満において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている。いくつかの例では、対象由来の腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の５０％以上において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている。

【０３０２】

いくつかの例では、対象由来の腫瘍試料は、例えば面積で、腫瘍試料の１％以上（例えば、約１％以上、約２％以上、約３％以上、約４％以上、約５％以上、約１０％以上、約１５％以上、約２０％以上、約２５％以上、約３０％以上、約３５％以上、約４０％以上、約５０％以上、約５５％以上、約６０％以上、約６５％以上、約７０％以上、約８０％以上、約８５％以上、約９０％以上、約９５％以上、または約９９％以上）を構成する腫瘍浸潤性免疫細胞において、検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると測定されている。例えば、いくつかの例では、腫瘍試料は、例えば面積で、腫瘍試料の約１％～約９９％未満（例えば、約１％～約９５％未満、約１％～約９０％未満、約１％～約８５％未満、約１％～約８０％未満、約１％～約７５％未満、約１％～約７０％未満、約１％～約６５％未満、約１％～約６０％未満、約１％～約５５％未満、約１％～約５０％未満、約１％～約４０％未満、約１％～約３５％未満、約１％～約３０％未満、約１％～約２５％未満

、約１％～約２０％未満、約１％～約１５％未満、約１％～約１０％未満、約１％～約５％未満、約５％～約９５％未満、約５％～約９０％未満、約５％～約８５％未満、約５％～約８０％未満、約５％～約７５％未満、約５％～約７０％未満、約５％～約６５％未満、約５％～約６０％未満、約５％～約５５％未満、約５％～約５０％未満、約５％～約４０％未満、約５％～約３５％未満、約５％～約３０％未満、約５％～約２５％未満、約５％～約２０％未満、約５％～約１５％未満、約５％～約１０％未満、約１０％～約９５％未満、約１０％～約９０％未満、約１０％～約８５％未満、約１０％～約８０％未満、約１０％～約７５％未満、約１０％～約７０％未満、約１０％～約６５％未満、約１０％～約６０％未満、約１０％～約５５％未満、約１０％～約５０％未満、約１０％～約４０％未満、約１０％～約３５％未満、約１０％～約３０％未満、約１０％～約２５％未満、約１０％～約２０％未満、約１０％～約１５％未満）を構成する腫瘍浸潤性免疫細胞において、検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有する。

【０３０３】

いくつかの例では、対象由来の腫瘍試料は、腫瘍試料の１％以上かつ５％未満を構成する腫瘍浸潤性免疫細胞において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている。いくつかの例では、対象由来の腫瘍試料は、腫瘍試料の５％以上かつ１０％未満を構成する腫瘍浸潤性免疫細胞において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている。いくつかの例では、対象由来の腫瘍試料は、腫瘍試料の１０％以上を構成する腫瘍浸潤性免疫細胞において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている。

【０３０４】

いくつかの例では、バイオマーカーの発現レベルまたは発現量は、対象由来の腫瘍試料中の検出可能なＰＤ－Ｌ１核酸発現レベルである。いくつかの例では、ＰＤ－Ｌ１の核酸発現レベルが、ＲＮＡ－ｓｅｑ、ＲＴ－ｑＰＣＲ、ｑＰＣＲ、マルチプレックスｑＰＣＲ、またはＲＴ－ｑＰＣＲ、マイクロアレイ分析、遺伝子発現連鎖解析（ＳＡＧＥ）、ＭａｓｓＡＲＲＡＹ（登録商標）技術、ｉｎ ｓｉｔｕハイブリダイゼーション（ＩＳＨ）、またはそれらの組み合わせにより測定されている。

【０３０５】

いくつかの例では、対象由来の試料中のバイオマーカー（例えば、ＰＤ－Ｌ１）の存在及び／または発現レベル／発現量に基づいて、例えば、ＰＤ－Ｌ１が個体を選択するためのバイオマーカーである場合、その対象を抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体による治療に適格であるとして選択する。いくつかの例では、試料は、組織試料、全血試料、血清試料、及び血漿試料からなる群から選択される。いくつかの例では、組織試料は、腫瘍試料である。いくつかの例では、腫瘍試料には、腫瘍浸潤性免疫細胞、腫瘍細胞、間質細胞、及びこれらの任意の組み合わせが含まれる。

【０３０６】

一態様では、本発明は、対象から腫瘍試料を採取し、抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用したＩＨＣアッセイで腫瘍試料中のＰＤ－Ｌ１のタンパク質発現レベルを検出し、そこからＴＰＳを決定し、１％以上であると決定されたＴＰＳに基づいて、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与し、アテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与する１回以上の投薬サイクルを含む療法からベネフィットを受ける可能性が高いものとして対象を識別することによる、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象に対する治療の選択方法を提供し、その場合、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は：配列番号１７または１８のアミノ酸配列を有するＶＨドメイン、及び配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＬドメインを含む。いくつかの例では、方法はさらに、識別した対象に療法を施すことを含む。別の態様では、本発明は、対象から腫瘍試料を採取し、抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用したＩＨＣアッセイで腫瘍試料中のＰＤ－Ｌ１のタンパク質発現レベルを検出し、そこからＴＰＳを決定し、１％以上であると決定されたＴＰＳに基づいて、チラ

ゴルマブを３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与し、アテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与する１回以上の投薬サイクルを含む療法からベネフィットを受ける可能性が高いものとして対象を識別することによる、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象に対する治療の選択方法を提供する。いくつかの例では、療法は、１つ以上の追加の抗がん治療薬（複数可）（例えば、免疫調節薬（例えば、１つ以上の免疫共抑制性受容体（例えば、ＴＩＧＩＴ、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ－４、ＬＡＧ３、ＴＩＭ３、ＢＴＬＡ、及び／またはＶＩＳＴＡから選択される１つ以上の免疫共抑制性受容体）、例えば、ＣＴＬＡ－４アンタゴニスト、例えば、抗ＣＴＬＡ－４アンタゴニスト抗体（例えば、イピリムマブ（ＹＥＲＶＯＹ（登録商標））、または１つ以上の免疫共刺激性受容体（例えば、ＣＤ２２６、ＯＸ－４０、ＣＤ２８、ＣＤ２７、ＣＤ１３７、ＨＶＥＭ、及び／またはＧＩＴＲから選択される１つ以上の免疫共刺激性受容体）を増大または活性化する薬剤、例えば、ＯＸ－４０アゴニスト、例えば、ＯＸ－４０アゴニスト抗体）、化学療法剤、細胞傷害剤、成長阻害剤、放射線療法／放射線治療、及び／または本明細書中の上記で詳述したような抗ホルモン剤）をさらに含むか、または併用して（別々にまたは一緒に）投与してもよい。

【０３０７】

別の態様では、本発明は、対象から腫瘍試料を採取し、抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用したＩＨＣアッセイで腫瘍試料中のＰＤ－Ｌ１のタンパク質発現レベルを検出し、そこからＴＰＳを決定し、１％以上かつ５０％未満であると決定されたＴＰＳに基づいて、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与し、アテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与する１回以上の投薬サイクルを含む療法からベネフィットを受ける可能性が高いものとして対象を識別することによる、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象に対する治療の選択方法を提供し、その場合、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は：配列番号１７または１８のアミノ酸配列を有するＶＨドメイン、及び配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＬドメインを含む。別の態様では、本発明は、対象から腫瘍試料を採取し、抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用したＩＨＣアッセイで腫瘍試料中のＰＤ－Ｌ１のタンパク質発現レベルを検出し、そこからＴＰＳを決定し、１％以上かつ５０％未満であると決定されたＴＰＳに基づいて、チラゴルマブを３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与し、アテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与する１回以上の投薬サイクルを含む療法からベネフィットを受ける可能性が高いものとして対象を識別することによる、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象に対する治療の選択方法を提供する。いくつかの例では、方法はさらに、識別した対象に療法を施すことを含む。いくつかの例では、療法は、１つ以上の追加の抗がん治療薬（複数可）（例えば、免疫調節薬（例えば、１つ以上の免疫共抑制性受容体（例えば、ＴＩＧＩＴ、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ－４、ＬＡＧ３、ＴＩＭ３、ＢＴＬＡ、及び／またはＶＩＳＴＡから選択される１つ以上の免疫共抑制性受容体）、例えば、ＣＴＬＡ－４アンタゴニスト、例えば、抗ＣＴＬＡ－４アンタゴニスト抗体（例えば、イピリムマブ（ＹＥＲＶＯＹ（登録商標））、または１つ以上の免疫共刺激性受容体（例えば、ＣＤ２２６、ＯＸ－４０、ＣＤ２８、ＣＤ２７、ＣＤ１３７、ＨＶＥＭ、及び／またはＧＩＴＲから選択される１つ以上の免疫共刺激性受容体）を増大または活性化する薬剤、例えば、ＯＸ－４０アゴニスト、例えば、ＯＸ－４０アゴニスト抗体）、化学療法剤、細胞傷害剤、成長阻害剤、放射線療法／放射線治療、及び／また

は本明細書中の上記で詳述したような抗ホルモン剤）をさらに含むか、または併用して（別々にまたは一緒に）投与してもよい。

【０３０８】

別の態様では、本発明は、対象から腫瘍試料を採取し、抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用したＩＨＣアッセイで腫瘍試料中のＰＤ－Ｌ１のタンパク質発現レベルを検出し、そこからＴＰＳを決定し、５０％以上であると決定されたＴＰＳに基づいて、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与し、アテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与する１回以上の投薬サイクルを含む療法からベネフィットを受ける可能性が高いものとして対象を識別することによる、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象に対する治療の選択方法を提供し、その場合、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は：配列番号１７または１８のアミノ酸配列を有するＶＨドメイン、及び配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＬドメインを含む。別の態様では、本発明は、対象から腫瘍試料を採取し、抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用したＩＨＣアッセイで腫瘍試料中のＰＤ－Ｌ１のタンパク質発現レベルを検出し、そこからＴＰＳを決定し、５０％以上であると決定されたＴＰＳに基づいて、チラゴルマブを３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与し、アテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与する１回以上の投薬サイクルを含む療法からベネフィットを受ける可能性が高いものとして対象を識別することによる、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象に対する治療の選択方法を提供する。いくつかの例では、方法はさらに、識別した対象に療法を施すことを含む。いくつかの例では、療法は、１つ以上の追加の抗がん治療薬（複数可）（例えば、免疫調節薬（例えば、１つ以上の免疫共抑制性受容体（例えば、ＴＩＧＩＴ、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ－４、ＬＡＧ３、ＴＩＭ３、ＢＴＬＡ、及び／またはＶＩＳＴＡから選択される１つ以上の免疫共抑制性受容体）、例えば、ＣＴＬＡ－４アンタゴニスト、例えば、抗ＣＴＬＡ－４アンタゴニスト抗体（例えば、イピリムマブ（ＹＥＲＶＯＹ（登録商標））、または１つ以上の免疫共刺激性受容体（例えば、ＣＤ２２６、ＯＸ－４０、ＣＤ２８、ＣＤ２７、ＣＤ１３７、ＨＶＥＭ、及び／またはＧＩＴＲから選択される１つ以上の免疫共刺激性受容体）を増大または活性化する薬剤、例えば、ＯＸ－４０アゴニスト、例えば、ＯＸ－４０アゴニスト抗体）、化学療法剤、細胞傷害剤、成長阻害剤、放射線療法／放射線治療、及び／または本明細書中の上記で詳述したような抗ホルモン剤）をさらに含むか、または併用して（別々にまたは一緒に）投与してもよい。

【０３０９】

いくつかの例では、本発明は、対象から腫瘍試料を採取し、抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用したＩＨＣアッセイで腫瘍試料中のＰＤ－Ｌ１のタンパク質発現レベルを検出し、そこからＴＰＳを決定し、１％以上であると決定されたＴＰＳに基づいて、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与し、アテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与する１回以上の投薬サイクルを含む療法からベネフィットを受ける可能性が高いものとして対象を識別することによる、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を含む療法からベネフィットを受け得る、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象の識別方法を提供し、その場合、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は：配列番号１７または１８のアミノ酸配列を有するＶＨドメイン、及び配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＬドメインを含む。いくつかの例では、本発明は、対象から腫

瘍試料を採取し、抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用したＩＨＣアッセイで腫瘍試料中のＰＤ－Ｌ１のタンパク質発現レベルを検出し、そこからＴＰＳを決定し、１％以上であると決定されたＴＰＳに基づいて、チラゴルマブを３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与し、アテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与する１回以上の投薬サイクルを含む療法からベネフィットを受ける可能性が高いものとして対象を識別することによる、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を含む療法からベネフィットを受け得る、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象の識別方法を提供する。いくつかの例では、方法はさらに、識別した対象に療法を施すことを含む。いくつかの例では、療法は、１つ以上の追加の抗がん治療薬（複数可）（例えば、免疫調節薬（例えば、１つ以上の免疫共抑制性受容体（例えば、ＴＩＧＩＴ、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ－４、ＬＡＧ３、ＴＩＭ３、ＢＴＬＡ、及び／またはＶＩＳＴＡから選択される１つ以上の免疫共抑制性受容体）、例えば、ＣＴＬＡ－４アンタゴニスト、例えば、抗ＣＴＬＡ－４アンタゴニスト抗体（例えば、イピリムマブ（ＹＥＲＶＯＹ（登録商標））、または１つ以上の免疫共刺激性受容体（例えば、ＣＤ２２６、ＯＸ－４０、ＣＤ２８、ＣＤ２７、ＣＤ１３７、ＨＶＥＭ、及び／またはＧＩＴＲから選択される１つ以上の免疫共刺激性受容体）を増大または活性化する薬剤、例えば、ＯＸ－４０アゴニスト、例えば、ＯＸ－４０アゴニスト抗体）、化学療法剤、細胞傷害剤、成長阻害剤、放射線療法／放射線治療、及び／または本明細書中の上記で詳述したような抗ホルモン剤）をさらに含むか、または併用して（別々にまたは一緒に）投与してもよい。

【０３１０】

いくつかの例では、本発明は、対象から腫瘍試料を採取し、抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用したＩＨＣアッセイで腫瘍試料中のＰＤ－Ｌ１のタンパク質発現レベルを検出し、そこからＴＰＳを決定し、１％以上かつ５０％未満であると決定されたＴＰＳに基づいて、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与し、アテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与する１回以上の投薬サイクルを含む療法からベネフィットを受ける可能性が高いものとして対象を識別することによる、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を含む療法からベネフィットを受け得る、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象の識別方法を提供し、その場合、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は：配列番号１７または１８のアミノ酸配列を有するＶＨドメイン、及び配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＬドメインを含む。いくつかの例では、本発明は、対象から腫瘍試料を採取し、抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用したＩＨＣアッセイで腫瘍試料中のＰＤ－Ｌ１のタンパク質発現レベルを検出し、そこからＴＰＳを決定し、１％以上かつ５０％未満であると決定されたＴＰＳに基づいて、チラゴルマブを３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与し、アテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与する１回以上の投薬サイクルを含む療法からベネフィットを受ける可能性が高いものとして対象を識別することによる、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を含む療法からベネフィットを受け得る、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象の識別方法を提供する。いくつかの例では、方法はさらに、識別した対象に療法を施すことを含む。いくつかの例では、療法は、１つ以上の追加の抗がん治療薬（複数可）（例えば、免疫調節薬（例えば、１つ以上の免疫共抑制性受容体（例えば、ＴＩＧＩＴ、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ－４、ＬＡＧ３、ＴＩＭ３、ＢＴＬＡ、及び／またはＶＩＳＴＡから選

択される１つ以上の免疫共抑制性受容体）、例えば、ＣＴＬＡ－４アンタゴニスト、例えば、抗ＣＴＬＡ－４アンタゴニスト抗体（例えば、イピリムマブ（ＹＥＲＶＯＹ（登録商標））、または１つ以上の免疫共刺激性受容体（例えば、ＣＤ２２６、ＯＸ－４０、ＣＤ２８、ＣＤ２７、ＣＤ１３７、ＨＶＥＭ、及び／またはＧＩＴＲから選択される１つ以上の免疫共刺激性受容体）を増大または活性化する薬剤、例えば、ＯＸ－４０アゴニスト、例えば、ＯＸ－４０アゴニスト抗体）、化学療法剤、細胞傷害剤、成長阻害剤、放射線療法／放射線治療、及び／または本明細書中の上記で詳述したような抗ホルモン剤）をさらに含むか、または併用して（別々にまたは一緒に）投与してもよい。

【０３１１】

いくつかの例では、本発明は、対象から腫瘍試料を採取し、抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用したＩＨＣアッセイで腫瘍試料中のＰＤ－Ｌ１のタンパク質発現レベルを検出し、そこからＴＰＳを決定し、５０％以上であると決定されたＴＰＳに基づいて、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与し、アテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与する１回以上の投薬サイクルを含む療法からベネフィットを受ける可能性が高いものとして対象を識別することによる、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を含む療法からベネフィットを受け得る、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象の識別方法を提供し、その場合、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は：配列番号１７または１８のアミノ酸配列を有するＶＨドメイン、及び配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＬドメインを含む。いくつかの例では、本発明は、対象から腫瘍試料を採取し、抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用したＩＨＣアッセイで腫瘍試料中のＰＤ－Ｌ１のタンパク質発現レベルを検出し、そこからＴＰＳを決定し、５０％以上であると決定されたＴＰＳに基づいて、チラゴルマブを３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与し、アテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与する１回以上の投薬サイクルを含む療法からベネフィットを受ける可能性が高いものとして対象を識別することによる、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を含む療法からベネフィットを受け得る、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象の識別方法を提供する。いくつかの例では、方法はさらに、識別した対象に療法を施すことを含む。いくつかの例では、療法は、１つ以上の追加の抗がん治療薬（複数可）（例えば、免疫調節薬（例えば、１つ以上の免疫共抑制性受容体（例えば、ＴＩＧＩＴ、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ－４、ＬＡＧ３、ＴＩＭ３、ＢＴＬＡ、及び／またはＶＩＳＴＡから選択される１つ以上の免疫共抑制性受容体）、例えば、ＣＴＬＡ－４アンタゴニスト、例えば、抗ＣＴＬＡ－４アンタゴニスト抗体（例えば、イピリムマブ（ＹＥＲＶＯＹ（登録商標））、または１つ以上の免疫共刺激性受容体（例えば、ＣＤ２２６、ＯＸ－４０、ＣＤ２８、ＣＤ２７、ＣＤ１３７、ＨＶＥＭ、及び／またはＧＩＴＲから選択される１つ以上の免疫共刺激性受容体）を増大または活性化する薬剤、例えば、ＯＸ－４０アゴニスト、例えば、ＯＸ－４０アゴニスト抗体）、化学療法剤、細胞傷害剤、成長阻害剤、放射線療法／放射線治療、及び／または本明細書中の上記で詳述したような抗ホルモン剤）をさらに含むか、または併用して（別々にまたは一緒に）投与してもよい。

【０３１２】

いくつかの例では、本発明は、対象から腫瘍試料を採取し、抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用したＩＨＣアッセイで腫瘍試料中のＰＤ－Ｌ１のタンパク質発現レベルを検出し、そこからＴＰＳを決定し、１％以上であると決定されたＴＰＳに基づいて、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与し、アテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与する１回以上の投薬サイクルを含む療法からベ

ネフィットを受ける可能性が高いものとして対象を識別することによる、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を含む療法に対する、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象の応答性の評価方法を提供し、その場合、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は：配列番号１７または１８のアミノ酸配列を有するＶＨドメイン、及び配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＬドメインを含む。いくつかの例では、本発明は、対象から腫瘍試料を採取し、抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用したＩＨＣアッセイで腫瘍試料中のＰＤ－Ｌ１のタンパク質発現レベルを検出し、そこからＴＰＳを決定し、１％以上であると決定されたＴＰＳに基づいて、チラゴルマブを３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与し、アテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与する１回以上の投薬サイクルを含む療法からベネフィットを受ける可能性が高いものとして対象を識別することによる、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を含む療法に対する、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象の応答性の評価方法を提供する。いくつかの例では、方法はさらに、識別した対象に療法を施すことを含む。いくつかの例では、療法は、１つ以上の追加の抗がん治療薬（複数可）（例えば、免疫調節薬（例えば、１つ以上の免疫共抑制性受容体（例えば、ＴＩＧＩＴ、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ－４、ＬＡＧ３、ＴＩＭ３、ＢＴＬＡ、及び／またはＶＩＳＴＡから選択される１つ以上の免疫共抑制性受容体）、例えば、ＣＴＬＡ－４アンタゴニスト、例えば、抗ＣＴＬＡ－４アンタゴニスト抗体（例えば、イピリムマブ（ＹＥＲＶＯＹ（登録商標））、または１つ以上の免疫共刺激性受容体（例えば、ＣＤ２２６、ＯＸ－４０、ＣＤ２８、ＣＤ２７、ＣＤ１３７、ＨＶＥＭ、及び／またはＧＩＴＲから選択される１つ以上の免疫共刺激性受容体）を増大または活性化する薬剤、例えば、ＯＸ－４０アゴニスト、例えば、ＯＸ－４０アゴニスト抗体）、化学療法剤、細胞傷害剤、成長阻害剤、放射線療法／放射線治療、及び／または本明細書中の上記で詳述したような抗ホルモン剤）をさらに含むか、または併用して（別々にまたは一緒に）投与してもよい。

【０３１３】

いくつかの例では、本発明は、対象から腫瘍試料を採取し、抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用したＩＨＣアッセイで腫瘍試料中のＰＤ－Ｌ１のタンパク質発現レベルを検出し、そこからＴＰＳを決定し、１％以上かつ５０％未満であると決定されたＴＰＳに基づいて、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与し、アテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与する１回以上の投薬サイクルを含む療法からベネフィットを受ける可能性が高いものとして対象を識別することによる、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を含む療法に対する、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象の応答性の評価方法を提供し、その場合、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は：配列番号１７または１８のアミノ酸配列を有するＶＨドメイン、及び配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＬドメインを含む。いくつかの例では、本発明は、対象から腫瘍試料を採取し、抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用したＩＨＣアッセイで腫瘍試料中のＰＤ－Ｌ１のタンパク質発現レベルを検出し、そこからＴＰＳを決定し、１％以上５０％未満であると決定されたＴＰＳに基づいて、チラゴルマブを３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与し、アテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与する１回以上の投薬サイクルを含む療法からベネフィットを受ける可能性が高いものとして対象を識別することによる、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニス

ト抗体を含む療法に対する、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象の応答性の評価方法を提供する。いくつかの例では、方法はさらに、識別した対象に療法を施すことを含む。いくつかの例では、療法は、１つ以上の追加の抗がん治療薬（複数可）（例えば、免疫調節薬（例えば、１つ以上の免疫共抑制性受容体（例えば、ＴＩＧＩＴ、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ－４、ＬＡＧ３、ＴＩＭ３、ＢＴＬＡ、及び／またはＶＩＳＴＡから選択される１つ以上の免疫共抑制性受容体）、例えば、ＣＴＬＡ－４アンタゴニスト、例えば、抗ＣＴＬＡ－４アンタゴニスト抗体（例えば、イピリムマブ（ＹＥＲＶＯＹ（登録商標））、または１つ以上の免疫共刺激性受容体（例えば、ＣＤ２２６、ＯＸ－４０、ＣＤ２８、ＣＤ２７、ＣＤ１３７、ＨＶＥＭ、及び／またはＧＩＴＲから選択される１つ以上の免疫共刺激性受容体）を増大または活性化する薬剤、例えば、ＯＸ－４０アゴニスト、例えば、ＯＸ－４０アゴニスト抗体）、化学療法剤、細胞傷害剤、成長阻害剤、放射線療法／放射線治療、及び／または本明細書中の上記で詳述したような抗ホルモン剤）をさらに含むか、または併用して（別々にまたは一緒に）投与してもよい。

【０３１４】

いくつかの例では、本発明は、対象から腫瘍試料を採取し、抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用したＩＨＣアッセイで腫瘍試料中のＰＤ－Ｌ１のタンパク質発現レベルを検出し、そこからＴＰＳを決定し、５０％以上であると決定されたＴＰＳに基づいて、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与し、アテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与する１回以上の投薬サイクルを含む療法からベネフィットを受ける可能性が高いものとして対象を識別することによる、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を含む療法に対する、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象の応答性の評価方法を提供し、その場合、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は：配列番号１７または１８のアミノ酸配列を有するＶＨドメイン、及び配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＬドメインを含む。いくつかの例では、本発明は、対象から腫瘍試料を採取し、抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用したＩＨＣアッセイで腫瘍試料中のＰＤ－Ｌ１のタンパク質発現レベルを検出し、そこからＴＰＳを決定し、５０％以上であると決定されたＴＰＳに基づいて、チラゴルマブを３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与し、アテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与する１回以上の投薬サイクルを含む療法からベネフィットを受ける可能性が高いものとして対象を識別することによる、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を含む療法に対する、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象の応答性の評価方法を提供する。いくつかの例では、方法はさらに、識別した対象に療法を施すことを含む。いくつかの例では、療法は、１つ以上の追加の抗がん治療薬（複数可）（例えば、免疫調節薬（例えば、１つ以上の免疫共抑制性受容体（例えば、ＴＩＧＩＴ、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ－４、ＬＡＧ３、ＴＩＭ３、ＢＴＬＡ、及び／またはＶＩＳＴＡから選択される１つ以上の免疫共抑制性受容体）、例えば、ＣＴＬＡ－４アンタゴニスト、例えば、抗ＣＴＬＡ－４アンタゴニスト抗体（例えば、イピリムマブ（ＹＥＲＶＯＹ（登録商標））、または１つ以上の免疫共刺激性受容体（例えば、ＣＤ２２６、ＯＸ－４０、ＣＤ２８、ＣＤ２７、ＣＤ１３７、ＨＶＥＭ、及び／またはＧＩＴＲから選択される１つ以上の免疫共刺激性受容体）を増大または活性化する薬剤、例えば、ＯＸ－４０アゴニスト、例えば、ＯＸ－４０アゴニスト抗体）、化学療法剤、細胞傷害剤、成長阻害剤、放射線療法／放射線治療、及び／または本明細書中の上

記で詳述したような抗ホルモン剤）をさらに含むか、または併用して（別々にまたは一緒に）投与してもよい。

【０３１５】

いくつかの例では、本発明は、対象から腫瘍試料を採取し、抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用したＩＨＣアッセイで腫瘍試料中のＰＤ－Ｌ１のタンパク質発現レベルを検出し、そこからＴＰＳを決定し、１％以上であると決定されたＴＰＳに基づいて、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与し、アテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与する１回以上の投薬サイクルを含む療法からベネフィットを受ける可能性が高いものとして対象を識別することによる、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象における、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を含む療法の最適化方法を提供し、その場合、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は：配列番号１７または１８のアミノ酸配列を有するＶＨドメイン、及び配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＬドメインを含む。いくつかの例では、本発明は、対象から腫瘍試料を採取し、抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用したＩＨＣアッセイで腫瘍試料中のＰＤ－Ｌ１のタンパク質発現レベルを検出し、そこからＴＰＳを決定し、１％以上であると決定されたＴＰＳに基づいて、チラゴルマブを３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与し、アテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与する１回以上の投薬サイクルを含む療法からベネフィットを受ける可能性が高いものとして対象を識別することによる、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象における、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を含む療法の最適化方法を提供する。いくつかの例では、方法はさらに、識別した対象に療法を施すことを含む。いくつかの例では、療法は、１つ以上の追加の抗がん治療薬（複数可）（例えば、免疫調節薬（例えば、１つ以上の免疫共抑制性受容体（例えば、ＴＩＧＩＴ、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ－４、ＬＡＧ３、ＴＩＭ３、ＢＴＬＡ、及び／またはＶＩＳＴＡから選択される１つ以上の免疫共抑制性受容体）、例えば、ＣＴＬＡ－４アンタゴニスト、例えば、抗ＣＴＬＡ－４アンタゴニスト抗体（例えば、イピリムマブ（ＹＥＲＶＯＹ（登録商標））、または１つ以上の免疫共刺激性受容体（例えば、ＣＤ２２６、ＯＸ－４０、ＣＤ２８、ＣＤ２７、ＣＤ１３７、ＨＶＥＭ、及び／またはＧＩＴＲから選択される１つ以上の免疫共刺激性受容体）を増大または活性化する薬剤、例えば、ＯＸ－４０アゴニスト、例えば、ＯＸ－４０アゴニスト抗体）、化学療法剤、細胞傷害剤、成長阻害剤、放射線療法／放射線治療、及び／または本明細書中の上記で詳述したような抗ホルモン剤）をさらに含むか、または併用して（別々にまたは一緒に）投与してもよい。

【０３１６】

いくつかの例では、本発明は、対象から腫瘍試料を採取し、抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用したＩＨＣアッセイで腫瘍試料中のＰＤ－Ｌ１のタンパク質発現レベルを検出し、そこからＴＰＳを決定し、１％以上かつ５０％未満であると決定されたＴＰＳに基づいて、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与し、アテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与する１回以上の投薬サイクルを含む療法からベネフィットを受ける可能性が高いものとして対象を識別することによる、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象における、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を含む療法の最適化方法を提供し、その場合、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体

は：配列番号１７または１８のアミノ酸配列を有するＶＨドメイン、及び配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＬドメインを含む。いくつかの例では、本発明は、対象から腫瘍試料を採取し、抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用したＩＨＣアッセイで腫瘍試料中のＰＤ－Ｌ１のタンパク質発現レベルを検出し、そこからＴＰＳを決定し、１％以上かつ５０％未満であると決定されたＴＰＳに基づいて、チラゴルマブを３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与し、アテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与する１回以上の投薬サイクルを含む療法からベネフィットを受ける可能性が高いものとして対象を識別することによる、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象における、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を含む療法の最適化方法を提供する。いくつかの例では、方法はさらに、識別した対象に療法を施すことを含む。いくつかの例では、療法は、１つ以上の追加の抗がん治療薬（複数可）（例えば、免疫調節薬（例えば、１つ以上の免疫共抑制性受容体（例えば、ＴＩＧＩＴ、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ－４、ＬＡＧ３、ＴＩＭ３、ＢＴＬＡ、及び／またはＶＩＳＴＡから選択される１つ以上の免疫共抑制性受容体）、例えば、ＣＴＬＡ－４アンタゴニスト、例えば、抗ＣＴＬＡ－４アンタゴニスト抗体（例えば、イピリムマブ（ＹＥＲＶＯＹ（登録商標））、または１つ以上の免疫共刺激性受容体（例えば、ＣＤ２２６、ＯＸ－４０、ＣＤ２８、ＣＤ２７、ＣＤ１３７、ＨＶＥＭ、及び／またはＧＩＴＲから選択される１つ以上の免疫共刺激性受容体）を増大または活性化する薬剤、例えば、ＯＸ－４０アゴニスト、例えば、ＯＸ－４０アゴニスト抗体）、化学療法剤、細胞傷害剤、成長阻害剤、放射線療法／放射線治療、及び／または本明細書中の上記で詳述したような抗ホルモン剤）をさらに含むか、または併用して（別々にまたは一緒に）投与してもよい。

【０３１７】

いくつかの例では、本発明は、対象から腫瘍試料を採取し、抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用したＩＨＣアッセイで腫瘍試料中のＰＤ－Ｌ１のタンパク質発現レベルを検出し、そこからＴＰＳを決定し、５０％以上であると決定されたＴＰＳに基づいて、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与し、アテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与する１回以上の投薬サイクルを含む療法からベネフィットを受ける可能性が高いものとして対象を識別することによる、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象における、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を含む療法の最適化方法を提供し、その場合、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は：配列番号１７または１８のアミノ酸配列を有するＶＨドメイン、及び配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＬドメインを含む。いくつかの例では、本発明は、対象から腫瘍試料を採取し、抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用したＩＨＣアッセイで腫瘍試料中のＰＤ－Ｌ１のタンパク質発現レベルを検出し、そこからＴＰＳを決定し、５０％以上であると決定されたＴＰＳに基づいて、チラゴルマブを３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与し、アテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与する１回以上の投薬サイクルを含む療法からベネフィットを受ける可能性が高いものとして対象を識別することによる、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象における、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を含む療法の最適化方法を提供する。いくつかの例では、方法はさらに、識別した対象に療法を施すことを含む。いくつかの例では、療法は、１つ以上の追加の抗がん治療薬（複数可）（例えば、免疫調節薬（例えば、１つ以上の免疫共抑制性受容体（例えば、Ｔ

ＩＧＩＴ、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ－４、ＬＡＧ３、ＴＩＭ３、ＢＴＬＡ、及び／またはＶＩＳＴＡから選択される１つ以上の免疫共抑制性受容体）、例えば、ＣＴＬＡ－４アンタゴニスト、例えば、抗ＣＴＬＡ－４アンタゴニスト抗体（例えば、イピリムマブ（ＹＥＲＶＯＹ（登録商標））、または１つ以上の免疫共刺激性受容体（例えば、ＣＤ２２６、ＯＸ－４０、ＣＤ２８、ＣＤ２７、ＣＤ１３７、ＨＶＥＭ、及び／またはＧＩＴＲから選択される１つ以上の免疫共刺激性受容体）を増大または活性化する薬剤、例えば、ＯＸ－４０アゴニスト、例えば、ＯＸ－４０アゴニスト抗体）、化学療法剤、細胞傷害剤、成長阻害剤、放射線療法／放射線治療、及び／または本明細書中の上記で詳述したような抗ホルモン剤）をさらに含むか、または併用して（別々にまたは一緒に）投与してもよい。

【０３１８】

本明細書ではさらに、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象に対する療法の選択方法を提供し、療法は、対象から採取した試料中のＥＧＦＲ及びＡＬＫの変異状態を検出することを含む診断方法によって導かれる。

【０３１９】

いくつかの例では、方法は、対象由来の試料中のＥＧＦＲ及びＡＬＫの変異状態を検出し、増感性ＥＧＦＲ遺伝子変異またはＡＬＫ遺伝子再構成が存在しないことを検出し、増感性ＥＧＦＲ遺伝子変異またはＡＬＫ遺伝子再構成を有さない対象に基づいて、対象に対して、３週間ごとに約３０ｍｇ～約１２００ｍｇの固定用量の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）、及び３週間ごとに約８０ｍｇ～約１６００ｍｇの固定用量の抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）の１回以上の投薬サイクルを含む療法を選択することを含む。いくつかの例では、方法は、対象由来の試料中のＥＧＦＲ及びＡＬＫの変異状態を検出し、増感性ＥＧＦＲ遺伝子変異またはＡＬＫ遺伝子再構成が存在しないことを検出し、増感性ＥＧＦＲ遺伝子変異またはＡＬＫ遺伝子再構成を有さない対象に基づいて、対象に対して、３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）、及び３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量の抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）の１回以上の投薬サイクルを含む療法を選択することを含む。

【０３２０】

ＥＧＦＲ及びＡＬＫの変異状態を検出する方法は当技術分野で周知であり、次世代シーケンシング法、例えば、標的化遺伝子プルダウン法、及びその全体が参照により本明細書に援用されるＦｒａｍｐｔｏｎ　ｅｔ　ａｌ．（Ｎａｔｕｒｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ．３１（１１）：１０２３－１０３３，２０１３）に記載されている配列決定法を用いた臨床試料（例えば、腫瘍生検または血液試料（例えば、血液中の循環腫瘍ＤＮＡ））由来ＤＮＡの配列決定が挙げられるが、これに限定されない。そのような次世代シーケンシング法を本明細書に開示の方法のいずれかと共に使用することにより、様々な変異（例えば、挿入、欠失、塩基置換、遺伝子増幅、及び／またはホモ接合性遺伝子欠失）を検出することができ、その一方で、小型試料（例えば、小針生検、穿刺吸引、及び／またはセルブロック法による）または固定化試料（例えば、ホルマリン固定パラフィン包埋（ＦＦＰＥ）試料）を使用することが可能になる。ＥＧＦＲ及びＡＬＫの変異状態を検出する他の方法として、蛍光ｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション（ＦＩＳＨ）及び免疫組織化学（ＩＨＣ）法が挙げられる。ＡＬＫの変異状態を検出するための例示的な方法は、その全体が参照により本明細書に援用される米国特許第９，６５１，５５５号に開示されている。いくつかの例では、ＶＥＮＴＡＮＡ（登録商標）抗ＡＬＫ（Ｄ５Ｆ３）ＩＨＣアッセイを使用して、ＡＬＫ遺伝子の変異状態を判定する。

【０３２１】

いくつかの例では、対象由来の試料中のＥＧＦＲ及びＡＬＫの変異状態を使用して、３週間ごとに約３０ｍｇ～約１２００ｍｇの固定用量での抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）の１回以上の投薬サイクル、及び３週間ごとに約８０ｍｇ～約１６００ｍｇの固定用量での抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体、例えば、アテゾリズマブ）の１回以上の投薬サイクルを含む療法に適格であるとして対象を識別または選択する（例えば、増感性ＥＧＦＲ遺伝子変異またはＡＬＫ遺伝子再構成が存在しないことを、本明細書に記載の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体の１回以上の投薬サイクルを含む療法の候補者となる個体を識別または選択するために用いてもよい。いくつかの例では、試料は、組織試料、全血試料、血清試料、及び血漿試料からなる群から選択される。いくつかの例では、組織試料は、腫瘍試料である。

【０３２２】

一態様では、本発明は、対象由来の試料のＥＧＦＲ遺伝子及びＡＬＫ遺伝子の変異状態を検出し、増感性ＥＧＦＲ遺伝子変異またはＡＬＫ遺伝子再構成が存在しないことを検出し；増感性ＥＧＦＲ遺伝子変異またはＡＬＫ遺伝子再構成を有さない対象に基づいて、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与し、アテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与する１回以上の投薬サイクルを含む療法を選択することによる、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象の治療の選択方法を提供し、その場合、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、配列番号１７または１８のアミノ酸配列を有するＶＨドメイン及び配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＬドメインを含む。別の態様では、本発明は、対象由来の試料に由来するＥＧＦＲ遺伝子及びＡＬＫ遺伝子の変異状態を検出し、増感性ＥＧＦＲ遺伝子変異またはＡＬＫ遺伝子再構成が存在しないことを検出し；増感性ＥＧＦＲ遺伝子変異またはＡＬＫ遺伝子再構成を有さない対象に基づいて、チラゴルマブを３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与し、アテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与する１回以上の投薬サイクルを含む療法を選択することによる、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象の治療の選択方法を提供する。いくつかの例では、方法はさらに、識別した対象に療法を施すことを含む。いくつかの例では、療法は、１つ以上の追加の抗がん治療薬（複数可）（例えば、免疫調節薬（例えば、１つ以上の免疫共抑制性受容体（例えば、ＴＩＧＩＴ、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ－４、ＬＡＧ３、ＴＩＭ３、ＢＴＬＡ、及び／またはＶＩＳＴＡから選択される１つ以上の免疫共抑制性受容体）、例えば、ＣＴＬＡ－４アンタゴニスト、例えば、抗ＣＴＬＡ－４アンタゴニスト抗体（例えば、イピリムマブ（ＹＥＲＶＯＹ（登録商標））、または１つ以上の免疫共刺激性受容体（例えば、ＣＤ２２６、ＯＸ－４０、ＣＤ２８、ＣＤ２７、ＣＤ１３７、ＨＶＥＭ、及び／またはＧＩＴＲから選択される１つ以上の免疫共刺激性受容体）を増大または活性化する薬剤、例えば、ＯＸ－４０アゴニスト、例えば、ＯＸ－４０アゴニスト抗体）、化学療法剤、細胞傷害剤、成長阻害剤、放射線療法／放射線治療、及び／または本明細書中の上記で詳述したような抗ホルモン剤）をさらに含むか、または併用して（別々にまたは一緒に）投与してもよい。

【０３２３】

本明細書に記載の方法のいずれかのいくつかの例では、変異は、増感性ＥＧＦＲ変異である。増感性ＥＧＦＲ変異は当技術分野で周知であり、その全体が参照により本明細書に援用される米国公開第ＵＳ２０１８／０２３５９６８号、及びＪｕａｎ ｅｔ ａｌ．（Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ａｄｖａｎｃｅｓ ｉｎ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ．９（３）：２０１－２１６，２０１７）に記載されているものが含まれる。いくつかの例で

は、増感性ＥＧＦＲ変異は、エクソン１８～２１のいずれか１つにおける変異（例えば、エクソン１８、エクソン１９、エクソン２０、及び／またはエクソン２１の変異）である。いくつかの例では、増感性ＥＧＦＲ変異は、エクソン１９の欠失（ｄｅｌ１９）である。他の例では、増感性ＥＧＦＲ変異は、エクソン２１のＬ８５８Ｒ点変異である。いくつかの例では、増感性ＥＧＦＲ変異は、エクソン１８のＧ７１９Ｘ点変異であり、「Ｘ」は、最も一般的には、Ｃ、Ａ、またはＳである。いくつかの例では、増感性ＥＧＦＲ変異は、エクソン１８のＧ７１９Ｓ点変異である。いくつかの例では、増感性ＥＧＦＲ変異は、エクソン１８のＧ７１９Ａ点変異である。いくつかの例では、増感性ＥＧＦＲ変異は、エクソン１８のＳ７２０Ｆ点変異である。いくつかの例では、増感性ＥＧＦＲ変異は、エクソン２１のＬ８６１Ｑ点変異である。いくつかの例では、増感性ＥＧＦＲ変異は、エクソン２１のＬ８６１Ｒ点変異である。他の例では、増感性ＥＧＦＲ変異は、Ｔ７９０Ｍ点変異である。いくつかの例では、増感性ＥＧＦＲ変異は、Ｅ７０９Ｘ点変異であり、「Ｘ」は、最も一般的には、Ｋ、Ａ、またはＨである。いくつかの例では、増感性ＥＧＦＲ変異は、Ｓ７６８Ｉ点変異である。

【０３２４】

本明細書に記載の方法のいずれかのいくつかの例では、変異は、ＡＬＫ遺伝子再構成である。ＡＬＫ遺伝子再構成は当技術分野で周知であり、その全体が参照により本明細書に援用される米国特許第９，６５１，５５５号及びＤｕ ｅｔ ａｌ．（Ｔｈｏｒａｃｉｃ Ｃａｎｃｅｒ．９：４２３－４３０，２０１８）に記載されているものが含まれる。いくつかの例では、ＡＬＫ遺伝子再構成により、下流のシグナル伝達経路を活性化する発がん性ＡＬＫチロシンキナーゼが生成され、細胞の増殖及び生存率が増加する。いくつかの例では、ＡＬＫ遺伝子再構成は、融合がん遺伝子の形成をもたらす、ＥＭＬ４、ＫＩＦ５Ｂ、ＫＬＣ１、ＴＦＧ、ＴＰＲ、ＨＩＰ１、ＳＴＲＮ、ＤＣＴＮ１、ＳＱＳＴＭ１、ＮＰＭ１、ＢＣＬ１１Ａ、ＢＩＲＣ６、ＲＡＮＢＰ２、ＡＴＩＣ、ＣＬＴＣ、ＴＭＰ４、及びＭＳＮからなる群から選択される遺伝子によるＡＬＫ再構成である。いくつかの例では、ＡＬＫ遺伝子再構成は、融合がん遺伝子ＥＭＬ４－ＡＬＫの形成をもたらす、ＡＬＫによるＥＭＬ４再構成である。

【０３２５】

本明細書ではさらに、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）（例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象に対する療法の選択方法を提供し、療法は、対象から採取した試料中のＮＳＣＬＣのサブタイプ（例えば、扁平上皮ＮＳＣＬＣもしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））を検出することを含む診断方法によって導かれる。

【０３２６】

いくつかの例では、方法は、対象由来の試料中のＮＳＣＬＣの肺リンパ上皮腫様癌サブタイプ以外のＮＳＣＬＣのサブタイプを検出し、ＮＳＣＬＣの肺リンパ上皮腫様癌サブタイプを有さない対象に基づいて、対象に対して、３週間ごとに約３０ｍｇ～約１２００ｍｇの固定用量の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）の１回以上の投薬サイクル、及び３週間ごとに約８０ｍｇ～約１６００ｍｇの固定用量の抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体、例えば、アテゾリズマブ）の１回以上の投薬サイクルを含む療法を選択することを含む。いくつかの例では、方法は、ＮＳＣＬＣの肺リンパ上皮腫様癌サブタイプ以外のＮＳＣＬＣのサブタイプを検出し、ＮＳＣＬＣの肺リンパ上皮腫様癌サブタイプを有さない対象に基づいて、対象に対して、３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）の１回以上の投薬サイクル、及び３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量の抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）の１回以上の投薬サイクルを含む

療法を選択することを含む。

【０３２７】

ＮＳＣＬＣのサブタイプの検出方法は当技術分野で周知であり、組織病理学的基準、または分子的特徴（例えば、バイオマーカー（例えば、特定の遺伝子または前記遺伝子によりコードされるタンパク質）の１つまたは組み合わせの発現を特徴とするサブタイプ）による判定方法が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの例では、試料は、組織試料、全血試料、血清試料、及び血漿試料からなる群から選択される。いくつかの例では、組織試料は、腫瘍試料である。

【０３２８】

いくつかの例では、対象から採取した試料から判定するＮＳＣＬＣのサブタイプ（例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））を用いて、３週間ごとに約３０ｍｇ～約１２００ｍｇの固定用量の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）の１回以上の投薬サイクル、及び３週間ごとに約８０ｍｇ～約１６００ｍｇの固定用量の抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）の１回以上の投薬サイクルを含む療法に適格であるとして対象を識別または選択する（例えば、ＮＳＣＬＣの肺リンパ上皮腫様癌サブタイプがないことを、本明細書に記載の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体の１回以上の投薬サイクルを含む療法の候補となる個体の識別及び選択に用いてもよい。

【０３２９】

一態様では、本発明は、肺リンパ上皮腫様癌以外のＮＳＣＬＣのサブタイプを検出し；ＮＳＣＬＣの肺リンパ上皮腫様癌サブタイプを有さない対象に基づいて、対象に対して、３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与する抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与するアテゾリズマブの１回以上の投薬サイクルを含む療法を選択することによる、ＮＳＣＬＣ（例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象に対する療法の選択方法を提供し、その場合、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、配列番号１７または１８のアミノ酸配列を有するＶＨドメイン及び配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＬドメインを含む。別の態様では、本発明は、対象由来の腫瘍試料を生検し、肺リンパ上皮腫様癌以外のＮＳＣＬＣのサブタイプを検出し；ＮＳＣＬＣの肺リンパ上皮腫様癌サブタイプを有さない対象に基づいて、対象に対して、３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与する抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与するアテゾリズマブの１回以上の投薬サイクルを含む療法を選択することによる、ＮＳＣＬＣ（例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象に対する療法の選択方法を提供し、その場合、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、配列番号１７または１８のアミノ酸配列を有するＶＨドメイン及び配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＬドメインを含む。一態様では、本発明は、肺リンパ上皮腫様癌以外のＮＳＣＬＣのサブタイプを検出し；ＮＳＣＬＣの肺リンパ上皮腫様癌サブタイプを有さない対象に基づいて、対象に対して、３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与するチラゴルマブ及び３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与するアテゾリズマブの１回以上の投薬サイクルを含む療法を選択することによる、ＮＳＣＬＣ（例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象に対する療法の選択方法を提供する。別の態様では、本発明は、対象由来の腫瘍試料を生検し、肺リンパ上皮腫様癌以外のＮＳＣＬＣのサブタイプを検出し；ＮＳＣＬＣの肺リンパ上皮腫様癌サブタ

イプを有さない対象に基づいて、対象に対して、３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与するチラゴルマブ及び３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与するアテゾリズマブの１回以上の投薬サイクルを含む療法を選択することによる、ＮＳＣＬＣ（例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象に対する療法の選択方法を提供する。いくつかの例では、方法はさらに、識別した対象に療法を施すことを含む。いくつかの例では、療法は、１つ以上の追加の抗がん治療薬（複数可）（例えば、免疫調節薬（例えば、１つ以上の免疫共抑制性受容体（例えば、ＴＩＧＩＴ、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ－４、ＬＡＧ３、ＴＩＭ３、ＢＴＬＡ、及び／またはＶＩＳＴＡから選択される１つ以上の免疫共抑制性受容体）、例えば、ＣＴＬＡ－４アンタゴニスト、例えば、抗ＣＴＬＡ－４アンタゴニスト抗体（例えば、イピリムマブ（ＹＥＲＶＯＹ（登録商標））、または１つ以上の免疫共刺激性受容体（例えば、ＣＤ２２６、ＯＸ－４０、ＣＤ２８、ＣＤ２７、ＣＤ１３７、ＨＶＥＭ、及び／またはＧＩＴＲから選択される１つ以上の免疫共刺激性受容体）を増大または活性化する薬剤、例えば、ＯＸ－４０アゴニスト、例えば、ＯＸ－４０アゴニスト抗体）、化学療法剤、細胞傷害剤、成長阻害剤、放射線療法／放射線治療、及び／または本明細書中の上記で詳述したような抗ホルモン剤）をさらに含むか、または併用して（別々にまたは一緒に）投与してもよい。

【０３３０】

本明細書ではさらに、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象に対する療法の選択方法を提供し、療法は、対象から採取した試料中の活動性または慢性活動性ＥＢＶ感染症の１つ以上の指標の存在を検出することを含む診断方法によって導かれる。

【０３３１】

本明細書に記載の方法で使用するための活動性または慢性活動性ＥＢＶ感染症の指標として、対象由来の試料（例えば、血液または血清試料）中に検出されるＥＢＶ　ＩｇＭ、ＥＢＶ　ＩｇＧ、エプスタイン・バー核抗原（ＥＢＮＡ）、及びエプスタイン・バーウイルス粒子が挙げられるが、これらに限定されない。

【０３３２】

いくつかの例では、方法は、対象由来の試料中の、ＥＢＶ　ＩｇＭ、ＥＢＶ　ＩｇＧ、エプスタイン・バー核抗原（ＥＢＮＡ）、及びエプスタイン・バーウイルス粒子を含む、活動性または慢性活動性ＥＢＶ感染症の１つ以上の指標の存在を検出し、（ａ）ＥＢＶ　ＩｇＧ及び／またはＥＢＮＡに関して陰性であるか、（ｂ）ＥＢＶ　ＩｇＧ及び／またはＥＢＮＡに関して陽性であり、かつＥＢＶ　ＩｇＭ及びエプスタイン・バーウイルス粒子の両方に関して陰性であるか、または（ｃ）ＥＢＶ　ＩｇＧ、ＥＢＶ　ＩｇＭ、ＥＢＮＡ、及びエプスタイン・バーウイルス粒子に関して陰性である対象に基づいて、対象に対して、３週間ごとに約３０ｍｇ～約１２００ｍｇの固定用量の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えばチラゴルマブ）の１回以上の投薬サイクル、及び３週間ごとに約８０ｍｇ～約１６００ｍｇの固定用量の抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）の１回以上の投薬サイクルを含む療法を選択することを含む。いくつかの例では、方法は、対象由来の試料中の、ＥＢＶ　ＩｇＭ、ＥＢＶ　ＩｇＧ、エプスタイン・バー核抗原（ＥＢＮＡ）、及びエプスタイン・バーウイルス粒子を含む、活動性または慢性活動性ＥＢＶ感染症の１つ以上の指標の存在を検出し、（ａ）ＥＢＶ　ＩｇＧ及び／またはＥＢＮＡに関して陰性であるか、（ｂ）ＥＢＶ　ＩｇＧ及び／またはＥＢＮＡに関して陽性であり、かつＥＢＶ　ＩｇＭ及びエプスタイン・バーウイルス粒子の両方に関して陰性であるか、または（ｃ）ＥＢＶ　ＩｇＧ、ＥＢＶ　ＩｇＭ、ＥＢＮＡ、及びエプスタイン・バーウイルス粒子に関して陰性である対象に基づいて、対象に対して、３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量の抗ＴＩＧＩＴアン

タゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えばチラゴルマブ）の１回以上の投薬サイクル、及び３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量の抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）の１回以上の投薬サイクルを含む療法を選択することを含む。

【０３３３】

対象由来の試料中のＥＢＶ　ＩｇＭ、ＥＢＶ　ＩｇＧ、エプスタイン・バー核抗原（ＥＢＮＡ）、及びエプスタイン・バーウイルス粒子を含む、活動性または慢性活動性ＥＢＶ感染症の１つ以上の指標の存在の検出方法は、当技術分野で周知であり、血清学的診断を含む方法が挙げられるが、これらに限定されない（例えば、ＥＢＶ　ＤＮＡ（例えば、ＥＢＶウイルス粒子の検出のための血液試料のＰＣＲ分析によって）またはＥＢＶ抗原もしくは抗ＥＢＶ抗体の検出（例えば、異好抗体を使用したＥＢＮＡ、ＥＢＶ　ＩｇＭ、またはＥＢＶ　ＩｇＧの検出）。いくつかの例では、試料は、全血試料、血清試料、及び血漿試料からなる群から選択される。

【０３３４】

いくつかの例では、対象由来の試料中の活動性または慢性活動性ＥＢＶ感染症の１つ以上の指標の存在または非存在を用いて、３週間ごとに約３０ｍｇ～約１２００ｍｇの固定用量の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）の１回以上の投薬サイクル、及び３週間ごとに約８０ｍｇ～約１６００ｍｇの固定用量の抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）の１回以上の投薬サイクルを含む療法に適格であるとして対象を識別または選択する（例えば、対象は（ａ）ＥＢＶ　ＩｇＧ及び／またはＥＢＮＡに関して陰性であるか、（ｂ）ＥＢＶ　ＩｇＧ及び／またはＥＢＮＡに関して陽性であり、かつＥＢＶ　ＩｇＭ及びエプスタイン・バーウイルス粒子の両方に関して陰性であるか、または（ｃ）ＥＢＶ　ＩｇＧ、ＥＢＶ　ＩｇＭ、ＥＢＮＡ、及びエプスタイン・バーウイルス粒子に関して陰性であり、本明細書に記載の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体の１回以上の投薬サイクルを含む療法の候補として識別または選択される。

【０３３５】

一態様では、本発明は、対象由来の試料中のエプスタイン・バーウイルス（ＥＢＶ）ＩｇＭ、ＥＢＶ　ＩｇＧ、エプスタイン・バー核抗原（ＥＢＮＡ）、及びエプスタイン・バーウイルス粒子の１つ以上の存在を検出し、（ａ）ＥＢＶ　ＩｇＧ及び／またはＥＢＮＡに関して陰性であるか、（ｂ）ＥＢＶ　ＩｇＧ及び／またはＥＢＮＡに関して陽性であり、かつＥＢＶ　ＩｇＭ及びエプスタイン・バーウイルス粒子の両方に関して陰性であるか、または（ｃ）ＥＢＶ　ＩｇＧ、ＥＢＶ　ＩｇＭ、ＥＢＮＡ、及びエプスタイン・バーウイルス粒子に関して陰性である対象に基づいて、対象に対して、１回以上の投薬サイクルで、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与し、アテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与することを含む療法を選択することによる、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象に対する療法の選択方法を提供し、その場合、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、配列番号１７または１８のアミノ酸配列を有するＶＨドメイン及び配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＬドメインを含む。別の態様では、本発明は、（ａ）ＥＢＶ　ＩｇＧ及び／またはＥＢＮＡに関して陰性であるか、（ｂ）ＥＢＶ　ＩｇＧ及び／またはＥＢＮＡに関して陽性であり、かつＥＢＶ　ＩｇＭ及びエプスタイン・バーウイルス粒子の両方に関して陰性であるか、または（ｃ）ＥＢＶ　ＩｇＧ、ＥＢＶ　ＩｇＭ、ＥＢＮＡ、及びエプスタイン・バーウイルス粒子に関して陰性である対象に基づいて、対象由来の試料中のエプスタイン・バーウイルス（ＥＢＶ）ＩｇＭ、ＥＢＶ　ＩｇＧ、エプスタイン・バー核抗原（ＥＢＮＡ）、及びエプスタイン・バーウイルス粒子の１つ以上の存在を検出し、対象に対して、１回以上の投薬サイクルで、チラゴルマブを３週間ごと

に６００ｍｇの固定用量で投与し、アテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与することを含む療法を選択することによる、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象に対する療法の選択方法を提供する。いくつかの例では、方法はさらに、識別した対象に療法を施すことを含む。いくつかの例では、療法は、１つ以上の追加の抗がん治療薬（複数可）（例えば、免疫調節薬（例えば、１つ以上の免疫共抑制性受容体（例えば、ＴＩＧＩＴ、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ－４、ＬＡＧ３、ＴＩＭ３、ＢＴＬＡ、及び／またはＶＩＳＴＡから選択される１つ以上の免疫共抑制性受容体）、例えば、ＣＴＬＡ－４アンタゴニスト、例えば、抗ＣＴＬＡ－４アンタゴニスト抗体（例えば、イピリムマブ（ＹＥＲＶＯＹ（登録商標））、または１つ以上の免疫共刺激性受容体（例えば、ＣＤ２２６、ＯＸ－４０、ＣＤ２８、ＣＤ２７、ＣＤ１３７、ＨＶＥＭ、及び／またはＧＩＴＲから選択される１つ以上の免疫共刺激性受容体）を増大または活性化する薬剤、例えば、ＯＸ－４０アゴニスト、例えば、ＯＸ－４０アゴニスト抗体）、化学療法剤、細胞傷害剤、成長阻害剤、放射線療法／放射線治療、及び／または本明細書中の上記で詳述したような抗ホルモン剤）をさらに含むか、または併用して（別々にまたは一緒に）投与してもよい。

【０３３６】

いくつかの例では、本明細書に記載の診断方法または使用のいずれかにおいて、がんは肺癌である。いくつかの例では、肺癌は、ＮＳＣＬＣである。がんは、早期または後期であり得る。いくつかの例では、ＮＳＣＬＣは、扁平上皮ＮＳＣＬＣである。いくつかの例では、ＮＳＣＬＣは、非扁平上皮ＮＳＣＬＣである。いくつかの例では、ＮＳＣＬＣは、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣである。いくつかの例では、ＮＳＣＬＣは、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣである。いくつかの例では、ＮＳＣＬＣは、再発性または転移性ＮＳＣＬＣである。いくつかの例では、ＮＳＣＬＣは、ＩＶ期ＮＳＣＬＣである。いくつかの例では、対象は、ＩＶ期ＮＳＣＬＣを以前に治療されていない。

【０３３７】

いくつかの例では、本明細書に記載の診断方法または使用のいずれかにおいて、対象は、増感性上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）遺伝子変異または未分化リンパ腫キナーゼ（ＡＬＫ）遺伝子再構成を有していない。いくつかの例では、対象は、米国東海岸がん臨床試験グループ（ＥＣＯＧ）パフォーマンスステータス（ＰＳ）が、０または１である。

【０３３８】

いくつかの例では、本明細書に記載の診断方法または使用のいずれかにおいて、対象は、ＮＳＣＬＣの肺リンパ上皮腫様癌サブタイプを有さない。

【０３３９】

いくつかの例では、本明細書に記載の診断方法または使用のいずれかにおいて、対象は、活動性ＥＢＶ感染症または既知のもしくは疑われる慢性活動性ＥＢＶ感染症に罹患していない。いくつかの例では、対象は、ＥＢＶ　ＩｇＭに関して陰性であり、及び／またはＥＢＶ　ＰＣＲで陰性である。いくつかの例では、対象はＥＢＶ　ＩｇＭに関して陰性であり、及び／またはＥＢＶ　ＰＣＲで陰性であり、ならびにＥＢＶ　ＩｇＧに関して陽性であり、及び／またはＥＢＮＡに関して陽性である。他の例では、対象は、ＥＢＶ　ＩｇＧに関して陰性であり、及び／またはＥＢＮＡに関して陰性である。

【０３４０】

Ｖ．本発明の方法及び使用において使用するための例示的な抗体

本明細書において、本発明の方法、使用、及び使用のための組成物に従って、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象（例えば、ヒト）の治療に有用な例示的な抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を記載する。

【０３４１】
Ａ．例示的な抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体
本発明は、対象（例えば、ヒト）におけるがん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））の治療に有用な抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を提供する。
【０３４２】
いくつかの例では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体はチラゴルマブ（ＣＡＳ登録番号：１９１８１８５－８４－８）である。チラゴルマブ（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）はＭＴＩＧ７１９２Ａとしても知られる。
【０３４３】
特定の例では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は：（ａ）ＳＮＳＡＡＷＮのアミノ酸配列（配列番号１）を有するＨＶＲ－Ｈ１；（ｂ）ＫＴＹＹＲＦＫＷＹＳＤＹＡＶＳＶＫＧのアミノ酸配列（配列番号２）を有するＨＶＲ－Ｈ２；（ｃ）ＥＳＴＴＹＤＬＬＡＧＰＦＤＹのアミノ酸配列（配列番号３）を有するＨＶＲ－Ｈ３；（ｄ）ＫＳＳＱＴＶＬＹＳＳＮＮＫＫＹＬＡのアミノ酸配列（配列番号４）を有するＨＶＲ－Ｌ１；（ｅ）ＷＡＳＴＲＥＳのアミノ酸配列（配列番号５）を有するＨＶＲ－Ｌ２；及び／または（ｆ）ＱＱＹＹＳＴＰＦＴのアミノ酸配列（配列番号６）を有するＨＶＲ－Ｌ３、または上記のＨＶＲの１つ以上及び配列番号１～６のいずれか１つに対して少なくとも約９０％の配列同一性（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の同一性）を有するその１つ以上のバリアントの組み合わせから選択される少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのＨＶＲを含む。
【０３４４】
いくつかの例では、上記の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体のいずれかは、（ａ）ＳＮＳＡＡＷＮのアミノ酸配列（配列番号１）を有するＨＶＲ－Ｈ１；（ｂ）ＫＴＹＹＲＦＫＷＹＳＤＹＡＶＳＶＫＧのアミノ酸配列（配列番号２）を有するＨＶＲ－Ｈ２；（ｃ）ＥＳＴＴＹＤＬＬＡＧＰＦＤＹのアミノ酸配列（配列番号３）を有するＨＶＲ－Ｈ３；（ｄ）ＫＳＳＱＴＶＬＹＳＳＮＮＫＫＹＬＡのアミノ酸配列（配列番号４）を有するＨＶＲ－Ｌ１；（ｅ）ＷＡＳＴＲＥＳのアミノ酸配列（配列番号５）を有するＨＶＲ－Ｌ２；及び（ｆ）ＱＱＹＹＳＴＰＦＴのアミノ酸配列（配列番号６）を有するＨＶＲ－Ｌ３を含む。いくつかの例では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、配列番号１７もしくは１８の配列か、またはそれに対して少なくとも９０％の配列同一性（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性）を有するアミノ酸配列を有するＶＨドメイン、及び／または配列番号１９の配列か、またはそれに対して少なくとも９０％の配列同一性（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性）を有するアミノ酸配列を有するＶＬドメインを含む。いくつかの例では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、配列番号１７の配列か、またはそれに対して少なくとも９０％の配列同一性（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性）を有するアミノ酸配列を有するＶＨドメイン、及び／または配列番号１９の配列か、またはそれに対して少なくとも９０％の配列同一性（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性）を有するアミノ酸配列を有するＶＬドメインを含む。いくつかの例では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、配列番号１８の配列か、またはそれに対して少なくとも９０％の配列同一性（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性）を有するアミノ酸配列を有するＶＨドメイン、及び／または配列番号１９の配列か、またはそれに対して少なくとも９０％の配列同一性（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性）を有するアミノ酸配列を有す

るＶＬドメインを含む。

【０３４５】

いくつかの例では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、以下の軽鎖可変領域のフレームワーク領域（ＦＲ）のうちの少なくとも１つ、２つ、３つ、または４つをさらに含む：ＤＩＶＭＴＱＳＰＤＳＬＡＶＳＬＧＥＲＡＴＩＮＣのアミノ酸配列（配列番号７）を有するＦＲ－Ｌ１；ＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＮＬＬＩＹのアミノ酸配列（配列番号８）を有するＦＲ－Ｌ２；ＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＡＥＤＶＡＶＹＹＣのアミノ酸配列（配列番号９）を有するＦＲ－Ｌ３；及び／またはＦＧＰＧＴＫＶＥＩＫのアミノ酸配列（配列番号１０）を有するＦＲ－Ｌ４、または、上記のＦＲの１つ以上及び配列番号７～１０のいずれか１つに対して少なくとも約９０％の配列同一性（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の同一性）を有するその１つ以上のバリアントの組み合わせ。いくつかの例では、例えば、抗体は：ＤＩＶＭＴＱＳＰＤＳＬＡＶＳＬＧＥＲＡＴＩＮＣのアミノ酸配列（配列番号７）を有するＦＲ－Ｌ１；ＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＮＬＬＩＹのアミノ酸配列（配列番号８）を有するＦＲ－Ｌ２；ＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＡＥＤＶＡＶＹＹＣのアミノ酸配列（配列番号９）を有するＦＲ－Ｌ３；及びＦＧＰＧＴＫＶＥＩＫのアミノ酸配列（配列番号１０）を有するＦＲ－Ｌ４をさらに含む。

【０３４６】

いくつかの例では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、以下の重鎖可変領域ＦＲのうちの少なくとも１つ、２つ、３つ、または４つをさらに含む：X_1ＶＱＬＱＱＳＧＰＧＬＶＫＰＳＱＴＬＳＬＴＣＡＩＳＧＤＳＶＳ（配列番号１１）のアミノ酸配列を有するＦＲ－Ｈ１（式中、X_1はＱまたはＥである）；ＷＩＲＱＳＰＳＲＧＬＥＷＬＧのアミノ酸配列（配列番号１２）を有するＦＲ－Ｈ２；ＲＩＴＩＮＰＤＴＳＫＮＱＦＳＬＱＬＮＳＶＴＰＥＤＴＡＶＦＹＣＴＲ（配列番号１３）のアミノ酸配列を有するＦＲ－Ｈ３；及び／またはＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号１４）のアミノ酸配列を有するＦＲ－Ｈ４、または上記のＦＲの１つ以上及び配列番号１１～１４に対して少なくとも約９０％の配列同一性（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の同一性）を有するその１つ以上のバリアントの組み合わせ。抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、例えば、以下の重鎖可変領域ＦＲのうちの少なくとも１つ、２つ、３つ、または４つをさらに含み得る：ＥＶＱＬＱＱＳＧＰＧＬＶＫＰＳＱＴＬＳＬＴＣＡＩＳＧＤＳＶＳ（配列番号１５）のアミノ酸配列を有するＦＲ－Ｈ１；ＷＩＲＱＳＰＳＲＧＬＥＷＬＧのアミノ酸配列（配列番号１２）を有するＦＲ－Ｈ２；ＲＩＴＩＮＰＤＴＳＫＮＱＦＳＬＱＬＮＳＶＴＰＥＤＴＡＶＦＹＣＴＲ（配列番号１３）のアミノ酸配列を有するＦＲ－Ｈ３；及び／またはＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号１４）のアミノ酸配列を有するＦＲ－Ｈ４、または上記のＦＲの１つ以上及び配列番号１２～１５に対して少なくとも約９０％の配列同一性（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の同一性）を有するその１つ以上のバリアントの組み合わせ。いくつかの例では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、ＥＶＱＬＱＱＳＧＰＧＬＶＫＰＳＱＴＬＳＬＴＣＡＩＳＧＤＳＶＳのアミノ酸配列（配列番号１５）を有するＦＲ－Ｈ１；ＷＩＲＱＳＰＳＲＧＬＥＷＬＧのアミノ酸配列（配列番号１２）を有するＦＲ－Ｈ２；ＲＩＴＩＮＰＤＴＳＫＮＱＦＳＬＱＬＮＳＶＴＰＥＤＴＡＶＦＹＣＴＲのアミノ酸配列（配列番号１３）を有するＦＲ－Ｈ３；及びＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳのアミノ酸配列（配列番号１４）を有するＦＲ－Ｈ４を含む。別の例では、例えば、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、以下の重鎖可変領域ＦＲのうちの少なくとも１つ、２つ、３つ、または４つをさらに含み得る：ＱＶＱＬＱＱＳＧＰＧＬＶＫＰＳＱＴＬＳＬＴＣＡＩＳＧＤＳＶＳのアミノ酸配列（配列番号１６）を有するＦＲ－Ｈ１；ＷＩＲＱＳＰＳＲＧＬＥＷＬＧのアミノ酸配列（配列番号１２）を有するＦＲ－Ｈ２；ＲＩＴＩＮＰＤＴＳＫＮＱＦＳＬＱＬＮＳＶＴＰＥＤＴＡＶＦＹＣＴＲのアミノ酸配列（配列番号１３）を有するＦＲ－Ｈ３；及びＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳのアミノ酸配列（配列番号１４）を有するＦＲ－Ｈ４、または上記のＦＲの１つ以上及び配列番号１２～１４及び１６

のいずれか１つに対して少なくとも約９０％の配列同一性（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の同一性）を有するその１つ以上のバリアントの組み合わせ。いくつかの例では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、ＱＶＱＬＱＱＳＧＰＧＬＶＫＰＳＱＴＬＳＬＴＣＡＩＳＧＤＳＶＳのアミノ酸配列（配列番号１６）を有するＦＲ－Ｈ１；ＷＩＲＱＳＰＳＲＧＬＥＷＬＧのアミノ酸配列（配列番号１２）を有するＦＲ－Ｈ２；ＲＩＴＩＮＰＤＴＳＫＮＱＦＳＬＱＬＮＳＶＴＰＥＤＴＡＶＦＹＣＴＲのアミノ酸配列（配列番号１３）を有するＦＲ－Ｈ３；及びＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳのアミノ酸配列（配列番号１４）を有するＦＲ－Ｈ４を含む。

【０３４７】

別の態様では、上記に示す例のいずれかにあるようなＶＨ、及び上記に示す例のいずれかにあるようなＶＬを含み、可変ドメイン配列の一方または両方が翻訳後修飾を有する、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を提供する。

【０３４８】

いくつかの例では、上記の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体のいずれか１つは、ヒトＴＩＧＩＴに加えて、ウサギＴＩＧＩＴに結合することができる。いくつかの例では、上記の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体のいずれか１つは、ヒトＴＩＧＩＴ及びカニクイザル（ｃｙｎｏ）ＴＩＧＩＴの両方に結合することができる。いくつかの例では、上記の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体のいずれか１つは、ヒトＴＩＧＩＴ、カニクイザルＴＩＧＩＴ、及びウサギＴＩＧＩＴに結合することができる。いくつかの例では、上記の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体のいずれか１つは、ヒトＴＩＧＩＴ、カニクイザルＴＩＧＩＴ、及びウサギＴＩＧＩＴに結合することができるが、マウスＴＩＧＩＴには結合することができない。

【０３４９】

いくつかの例では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、約１０ｎＭ以下のK_DでヒトＴＩＧＩＴに結合し、約１０ｎＭ以下のK_DでカニクイザルＴＩＧＩＴに結合する（例えば、約０．１ｎＭ～約１ｎＭのK_DでヒトＴＩＧＩＴに、及び約０．５ｎＭ～約１ｎＭのK_DでカニクイザルＴＩＧＩＴに結合し、例えば、約０．１ｎＭ以下のK_DでヒトＴＩＧＩＴに、及び約０．５ｎＭ以下のK_DでカニクイザルＴＩＧＩＴに結合する）。

【０３５０】

いくつかの例では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体はＴＩＧＩＴに特異的に結合し、ＴＩＧＩＴとポリオウイルス受容体（ＰＶＲ）との相互作用を阻害または遮断する（例えば、アンタゴニスト抗体は、ＰＶＲへのＴＩＧＩＴ結合により媒介される細胞内シグナル伝達を阻害する）。いくつかの例では、アンタゴニスト抗体は、ヒトＰＶＲへのヒトＴＩＧＩＴの結合を１０ｎＭ以下（例えば、１ｎＭ～約１０ｎＭ）のＩＣ５０値で阻害または遮断する。いくつかの例では、アンタゴニスト抗体は、カニクイザルＰＶＲへのカニクイザルＴＩＧＩＴの結合を５０ｎＭ以下（例えば、１ｎＭ～約５０ｎＭ、例えば１ｎＭ～約５ｎＭ）のＩＣ５０値で阻害または遮断する。

【０３５１】

いくつかの例では、本明細書に記載の方法または使用は、ＴＩＧＩＴへの結合について上記の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体のいずれかと競合する単離された抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を使用または投与することを含み得る。例えば、方法は、ＴＩＧＩＴへの結合について、以下の６つのＨＶＲを有する抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体と競合する単離された抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を投与することを含み得る：（ａ）ＳＮＳＡＡＷＮのアミノ酸配列（配列番号１）を有するＨＶＲ－Ｈ１；（ｂ）ＫＴＹＹＲＦＫＷＹＳＤＹＡＶＳＶＫＧのアミノ酸配列（配列番号２）を有するＨＶＲ－Ｈ２；（ｃ）ＥＳＴＴＹＤＬＬＡＧＰＦＤＹのアミノ酸配列（配列番号３）を有するＨＶＲ－Ｈ３；（ｄ）ＫＳＳＱＴＶＬＹＳＳＮＮＫＫＹＬＡのアミノ酸配列（配列番号４）を有するＨＶＲ－Ｌ１；（ｅ）ＷＡＳＴＲＥＳのアミノ酸配列（配列番号５）を有するＨＶＲ－Ｌ２；及び（ｆ）ＱＱＹＹＳＴＰＦＴのアミノ酸配列（配列番号６）を有するＨＶＲ－Ｌ３。本明細書に記載の方法はまた、上記の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体と同じエピトープに結合す

る単離された抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を投与することを含み得る。

【０３５２】

上記の例のいずれかによる抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、キメラ抗体、ヒト化抗体、またはヒト抗体を含むモノクローナル抗体であり得る。いくつかの例では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体はチラゴルマブである。一例では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、抗体断片、例えばＦｖ、Ｆａｂ、Ｆａｂ′、ｓｃＦｖ、ダイアボディ、またはＦ（ａｂ′）$_2$断片である。別の例では、抗体は、全長抗体、例えば、インタクトなＩｇＧ抗体（例えば、インタクトなＩｇＧ１抗体）、または本明細書中で定義するような他の抗体クラスもしくはアイソタイプである。

【０３５３】

さらなる態様では、上記の例のいずれかによる抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、以下の１～６節に記載するような特徴のいずれかを、単独または組み合わせで組み込み得る。

【０３５４】

Ｂ．例示的な抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体

本明細書において、有効量の抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を対象に投与することを含む、対象（例えば、ヒト）におけるがん（例えば、肺癌、例えば、ＮＳＣＬＣ、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））の治療方法を提供する。

【０３５５】

いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体は、ＰＤ－Ｌ１の、そのリガンド結合パートナーへの結合を阻害する。特定の態様では、ＰＤ－Ｌ１結合パートナーは、ＰＤ－１及び／またはＢ７－１である。いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体は、ＰＤ－Ｌ１とＰＤ－１及び／またはＰＤ－Ｌ１とＢ７－１との結合を阻害することができる。

【０３５６】

いくつかの特定の例では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、アテゾリズマブ（ＣＡＳ登録番号：１４２２１８５－０６－５）である。アテゾリズマブ（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）は、ＭＰＤＬ３２８０Ａとしても知られる。

【０３５７】

いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体（例えば、アテゾリズマブ）は、以下から選択される少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのＨＶＲを含む：（ａ）ＨＶＲ－Ｈ１配列がＧＦＴＦＳＤＳＷＩＨ（配列番号２０）であり；（ｂ）ＨＶＲ－Ｈ２配列がＡＷＩＳＰＹＧＧＳＴＹＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号２１）であり；（ｃ）ＨＶＲ－Ｈ３配列がＲＨＷＰＧＧＦＤＹ（配列番号２２）であり、（ｄ）ＨＶＲ－Ｌ１配列がＲＡＳＱＤＶＳＴＡＶＡ（配列番号２３）であり；（ｅ）ＨＶＲ－Ｌ２配列がＳＡＳＦＬＹＳ（配列番号２４）であり；及び（ｆ）ＨＶＲ－Ｌ３配列がＱＱＹＬＹＨＰＡＴ（配列番号２５）である。

【０３５８】

いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体（例えば、アテゾリズマブ）は、重鎖及び軽鎖配列を含み：（ａ）重鎖可変（ＶＨ）領域配列は：ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＤＳＷＩＨＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＡＷＩＳＰＹＧＧＳＴＹＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＡＤＴＳＫＮＴＡＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＲＨＷＰＧＧＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号２６）のアミノ酸配列を有し；及び（ｂ）軽鎖可変（ＶＬ）領域配列は：ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＤＶＳＴＡＶＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＳＡＳＦＬＹＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＬＹＨＰＡＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号２７）のアミノ酸配列を有する。

【０３５９】

いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体（例えば、アテゾリズマブ）は、重鎖及び軽鎖配

列を含み：（ａ）重鎖は：ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＤＳＷＩＨＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＡＷＩＳＰＹＧＧＳＴＹＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＡＤＴＳＫＮＴＡＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＲＨＷＰＧＧＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧ（配列番号２８）のアミノ酸配列を有し；（ｂ）軽鎖は：ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＤＶＳＴＡＶＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＳＡＳＦＬＹＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＬＹＨＰＡＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号２９）のアミノ酸配列を有する。

【０３６０】

いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、（ａ）（配列番号２６）の配列、またはそれに対して少なくとも約９５％の配列同一性（例えば、少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；（ｂ）（配列番号２７）の配列、またはそれに対して少なくとも約９５％の配列同一性（例えば、少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含むＶＬドメイン；あるいは（ｃ）（ａ）のＶＨドメイン及び（ｂ）のＶＬドメインを含む。他の例において、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体は、ＹＷ２４３．５５．Ｓ７０、ＭＤＸ－１１０５、及びＭＥＤＩ４７３６（デュルバルマブ）、ならびにＭＳＢ００１０７１８Ｃ（アベルマブ）から選択される。抗体ＹＷ２４３．５５．Ｓ７０は、ＰＣＴ公開第ＷＯ２０１０／０７７６３４号に記載される抗ＰＤ－Ｌ１である。ＭＤＸ－１１０５、別名ＢＭＳ－９３６５５９は、ＰＣＴ公開第ＷＯ２００７／００５８７４号に記載される抗ＰＤ－Ｌ１抗体である。ＭＥＤＩ４７３６（デュルバルマブ）は、ＰＣＴ公開第ＷＯ２０１１／０６６３８９号及び米国公開第２０１３／０３４５５９号に記載される抗ＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体である。本発明の方法に有用な抗ＰＤ－Ｌ１抗体の例、及びその作製方法は、参照により本明細書に援用される、ＰＣＴ公開第ＷＯ２０１０／０７７６３４号、第ＷＯ２００７／００５８７４号、及び第ＷＯ２０１１／０６６３８９号、ならびに米国特許第８，２１７，１４９号、及び米国公開第２０１３／０３４５５９号に記載されている。そのような抗体を含有する組成物を含む、本発明において有用な抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）を、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体と組み合わせて使用して、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））を治療してもよい。

【０３６１】

いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体は、モノクローナル抗体である。いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体は、Ｆａｂ、Ｆａｂ’－ＳＨ、Ｆｖ、ｓｃＦｖ、及び（Ｆａｂ’）$_2$フラグメントからなる群から選択される抗体断片である。いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体は、ヒト化抗体である。いくつかの例では、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体は、ヒト抗体である。いくつかの例では、本明細書に記載の抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体は、ヒトＰＤ－Ｌ１に結合する。

【０３６２】

さらなる態様では、上記の例のいずれかによる抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体は、以下の１～６節に記載するような特徴のいずれかを、単独または組み合わせで組み込み得る。

【０３６３】

１．　抗体親和性

特定の例では、本明細書において提供する抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び／または抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体は、１μＭ以下、１００ｎＭ以下、１０ｎＭ以下、１ｎＭ以下、０．１ｎＭ以下、０．０１ｎＭ以下、または０．００１ｎＭ以下（例えば、10^{-8}Ｍ以下、例えば、10^{-8}Ｍ～10^{-13}Ｍ、例えば、10^{-9}Ｍ～10^{-13}Ｍ）の解離定数（K_D）を有する。

【０３６４】

一例では、K_Dを、放射標識抗原結合アッセイ（ＲＩＡ）によって測定する。一例では、ＲＩＡを、目的の抗体及びその抗原のＦａｂバージョンを用いて実施する。例えば、抗原に対するＦａｂの溶液結合親和性は、非標識抗原のタイトレーション系列の存在下でＦａｂを最小濃度の（^{125}Ｉ）標識抗原で平衡化し、次いで結合した抗原を抗Ｆａｂ抗体コーティングプレートで捕捉することにより測定する（例えば、Ｃｈｅｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２９３：８６５－８８１（１９９９）を参照のこと）。アッセイのための条件を確立するために、ＭＩＣＲＯＴＩＴＥＲ（登録商標）マルチウェルプレート（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を、５０ｍＭ炭酸ナトリウム（ｐＨ９．６）中の５μｇ／ｍＬの捕捉用抗Ｆａｂ抗体（Ｃａｐｐｅｌ　Ｌａｂｓ）で一晩コーティングし、その後、ＰＢＳ中の２％（ｗ／ｖ）ウシ血清アルブミンにより、室温（およそ２３℃）で２～５時間ブロッキングする。非吸着性プレート（Ｎｕｎｃ番号２６９６２０）中で、１００ｐＭまたは２６ｐＭの［^{125}Ｉ］－抗原を、目的とするＦａｂの連続希釈液と混合する（例えば、Ｐｒｅｓｔａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．５７：４５９３－４５９９（１９９７）における抗ＶＥＧＦ抗体Ｆａｂ－１２の評価と一致する）。次いで、目的のＦａｂを一晩インキュベートする；ただし、インキュベーションは、平衡に到達することを確実にするために、より長い期間（例えば、約６５時間）継続してもよい。その後、混合物を、室温での（例えば、１時間にわたる）インキュベーションのために、捕捉用プレートに移す。次いで、溶液を除去し、プレートをＰＢＳ中の０．１％ポリソルベート２０（ＴＷＥＥＮ－２０（登録商標））で８回洗浄する。プレートが乾燥したら、１５０μｌ／ウェルのシンチラント（ｓｃｉｎｔｉｌｌａｎｔ）（ＭＩＣＲＯＳＣＩＮＴ－２０（商標）；Ｐａｃｋａｒｄ）を添加し、プレートをＴＯＰＣＯＵＮＴ（商標）ガンマ計数器（Ｐａｃｋａｒｄ）で１０分間計数する。最大結合の２０％以下をもたらす各Ｆａｂの濃度を、競合結合アッセイにおいて使用するために選定する。

【０３６５】

別の例によれば、ＢＩＡＣＯＲＥ（登録商標）表面プラズモン共鳴アッセイを使用してK_Dを測定する。例えば、ＢＩＡＣＯＲＥ（登録商標）－２０００またはＢＩＡＣＯＲＥ（登録商標）－３０００（ＢＩＡｃｏｒｅ，Ｉｎｃ．，Ｐｉｓｃａｔａｗａｙ，ＮＪ）を使用するアッセイを、約１０の反応単位（ＲＵ）で、固定化された抗原ＣＭ５チップを用いて２５℃で実施する。一例では、カルボキシメチル化デキストランバイオセンサーチップ（ＣＭ５、ＢＩＡＣＯＲＥ，Ｉｎｃ．）を、供給業者の指示に従って、Ｎ－エチル－Ｎ’－（３－ジメチルアミノプロピル）－カルボジイミドヒドロクロリド（ＥＤＣ）及びＮ－ヒドロキシスクシンイミド（ＮＨＳ）を用いて活性化する。抗原を１０ｍＭの酢酸ナトリウム（ｐＨ４．８）で５μｇ／ｍｌ（約０．２μＭ）まで希釈した後、５μｌ／分の流速で注射して、およそ１０反応単位（ＲＵ）のカップリングしたタンパク質を得る。抗原の注射後、１Ｍのエタノールアミンを注射して、未反応の基をブロッキングする。動態測定のために、Ｆａｂの２倍段階希釈液（０．７８ｎＭ～５００ｎＭ）を、０．０５％ポリソルベート２０（ＴＷＥＥＮ－２０（商標））界面活性剤を含むＰＢＳ（ＰＢＳＴ）中、２５℃で、およそ２５μｌ／分の流速で注射する。会合速度（k_{on}）及び解離速度（k_{off}）を、単純な１対１Ｌａｎｇｍｕｉｒ結合モデル（ＢＩＡＣＯＲＥ（登録商標）Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ第３．２版）を使用して、会合センサグラム及び解離

センサグラムを同時にフィッティングすることによって算出する。平衡解離定数（K_D）を、比率k_{off}/k_{on}として算出する。例えば、Ｃｈｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２９３：８６５－８８１（１９９９）を参照のこと。上記の表面プラズモン共鳴アッセイによって、会合速度が$10^6 M^{-1} s^{-1}$を超える場合、この会合速度は、分光光度計、例えば、撹拌キュベットを備えるストップフロー搭載型分光光度計（ＡｖｉｖＩｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ）または８０００シリーズＳＬＭ－ＡＭＩＮＣＯ（商標）分光光度計（ＴｈｅｒｍｏＳｐｅｃｔｒｏｎｉｃ）で測定されるような、ｐＨ７．２のＰＢＳ中、漸増濃度の抗原の存在下、２５℃での２０ｎＭの抗抗原抗体（Ｆａｂ型）の蛍光発光強度（励起＝２９５ｎｍ；発光＝３４０ｎｍ、バンドパス１６ｎｍ）の増加または減少を測定する蛍光消光法を使用することによって測定することができる。

【０３６６】

２．　抗体断片

特定の例では、本明細書において提供する抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び／または抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体は、抗体断片である。抗体断片として、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆａｂ’－ＳＨ、Ｆ（ａｂ$'$）Ｆｖ、及びｓｃＦｖフラグメント、ならびに以下に記載する他の断片が挙げられるが、これらに限定されない。特定の抗体断片の概説については、Ｈｕｄｓｏｎ ｅｔ ａｌ． Ｎａｔ．Ｍｅｄ．９：１２９－１３４（２００３）を参照のこと。ｓｃＦｖフラグメントの概説については、例えば、Ｐｌｕｃｋｔｈｕｎ，ｉｎ Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ｏｆ Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，ｖｏｌ．１１３，Ｒｏｓｅｎｂｕｒｇ ａｎｄ Ｍｏｏｒｅ ｅｄｓ．，（Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ），ｐｐ．２６９－３１５（１９９４）を参照のこと；また、ＷＯ９３／１６１８５；及び米国特許第５，５７１，８９４号及び第５，５８７，４５８号も参照のこと。サルベージ受容体結合エピトープ残基を含み、ｉｎ ｖｉｖｏ半減期が延長されたＦａｂ及びＦ（ａｂ’）$_2$フラグメントの考察については、米国特許第５，８６９，０４６号を参照のこと。

【０３６７】

ダイアボディは、二価または二重特異性であり得る２つの抗原結合部位を有する抗体断片である。例えば、ＥＰ４０４，０９７、ＷＯ１９９３／０１１６１；Ｈｕｄｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｍｅｄ．９：１２９－１３４（２００３）；及びＨｏｌｌｉｎｇｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９０：６４４４－６４４８（１９９３）を参照のこと。トリアボディ及びテトラボディもまた、Ｈｕｄｓｏｎ ｅｔ ａｌ．Ｎａｔ．Ｍｅｄ．９：１２９－１３４（２００３）に記載されている。

【０３６８】

単一ドメイン抗体は、抗体の重鎖可変ドメインのすべてもしくは一部分または軽鎖可変ドメインのすべてもしくは一部分を含む、抗体断片である。特定の実施形態では、単一ドメイン抗体は、ヒト単一ドメイン抗体である（Ｄｏｍａｎｔｉｓ，Ｉｎｃ．，Ｗａｌｔｈａｍ，ＭＡ；例えば、米国特許第６，２４８，５１６Ｂ１号を参照のこと）。

【０３６９】

抗体断片は、本明細書に記載するように、インタクトな抗体のタンパク質消化、及び組換え宿主細胞（例えば、Ｅ．ｃｏｌｉまたはファージ）による産生を含むがこれらに限定されない様々な技法により作製することができる。

【０３７０】

３．　キメラ抗体及びヒト化抗体

特定の例では、本明細書において提供する抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び／または抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体は、キメラ抗体である。特定のキメラ抗体は、例えば、米国特許第４，８１６，５６７号；及びＭｏｒｒｉｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８１：６８５１－６８５５（１９８４））に記載されている。一実施例では、キメラ抗体は、非ヒト可変領域（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、または非ヒト霊長類、例えばサルに由来する可変領域）及びヒト定常領域を含む。さらなる実施例では、キメラ抗体は、クラスまたはサブクラスが親抗体のク

ラスまたはサブクラスから変化した、「クラススイッチした」抗体である。キメラ抗体には、その抗原結合断片が含まれる。

【０３７１】

特定の例では、キメラ抗体は、ヒト化抗体である。一般的に、非ヒト抗体は、ヒト化して、親の非ヒト抗体の特異性及び親和性を保持する一方でヒトに対する免疫原性を低下させる。一般的に、ヒト化抗体は、ＨＶＲ、例えば、ＣＤＲ（またはその部分）が非ヒト抗体に由来し、ＦＲ（またはその部分）がヒト抗体配列に由来する１つ以上の可変ドメインを含む。ヒト化抗体はまた、場合によりヒト定常領域の少なくとも一部分も含む。いくつかの例では、ヒト化抗体内のいくつかのＦＲ残基を、非ヒト抗体（例えば、ＨＶＲ残基が由来する抗体）由来の対応する残基で置換して、例えば、抗体特異性または親和性を復元または改善する。

【０３７２】

ヒト化抗体及びそれらの作製方法は、例えば、Ａｌｍａｇｒｏ ａｎｄ Ｆｒａｎｓｓｏｎ，Ｆｒｏｎｔ． Ｂｉｏｓｃｉ．１３：１６１９－１６３３，（２００８）に概説され、例えば、Ｒｉｅｃｈｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３３２：３２３－３２９（１９８８）；Ｑｕｅｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８６：１００２９－１００３３（１９８９）；米国特許第５，８２１，３３７号、第７，５２７，７９１号、第６，９８２，３２１号、及び第７，０８７，４０９号；Ｋａｓｈｍｉｒｉ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ ３６：２５－３４（２００５）（特異性決定領域（ＳＤＲ）グラフティングを記載する）；Ｐａｄｌａｎ，Ｍｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２８：４８９－４９８（１９９１）（「リサーフェイシング（ｒｅｓｕｒｆａｃｉｎｇ）」を記載する）；Ｄａｌｌ’Ａｃｑｕａ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ ３６：４３－６０（２００５）（「ＦＲシャッフリング」を記載する）；ならびにＯｓｂｏｕｒｎ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ ３６：６１－６８（２００５）及びＫｌｉｍｋａ ｅｔ ａｌ．，Ｂｒ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ，８３：２５２－２６０（２０００）（ＦＲシャッフリングへの「誘導選択（ｇｕｉｄｅｄ ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ）」アプローチを記載する）にさらに記載されている。

【０３７３】

ヒト化に使用し得るヒトフレームワーク領域には、以下のものが含まれるが、これらに限定されない：「最良適合」法を使用して選択されるフレームワーク領域（例えば、Ｓｉｍｓ ｅｔ ａｌ． Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５１：２２９６（１９９３）を参照のこと）；軽鎖または重鎖可変領域の特定のサブグループのヒト抗体のコンセンサス配列に由来するフレームワーク領域（例えば、Ｃａｒｔｅｒ ｅｔ ａｌ． Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８９：４２８５（１９９２）；及びＰｒｅｓｔａ ｅｔ ａｌ． Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１５１：２６２３（１９９３）を参照のこと）；ヒト成熟（体細胞変異）フレームワーク領域またはヒト生殖細胞株フレームワーク領域（例えば、Ａｌｍａｇｒｏ ａｎｄ Ｆｒａｎｓｓｏｎ，Ｆｒｏｎｔ．Ｂｉｏｓｃｉ．１３：１６１９－１６３３（２００８）を参照のこと）；及びＦＲライブラリーのスクリーニングに由来するフレームワーク領域（例えば、Ｂａｃａ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７２：１０６７８－１０６８４（１９９７）及びＲｏｓｏｋ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７１：２２６１１－２２６１８（１９９６）を参照のこと）。

【０３７４】

４． ヒト抗体

特定の例では、本明細書において提供する抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び／または抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体は、ヒト抗体である。ヒト抗体は、当技術分野で公知の様々な技法を使用して産生することができる。ヒト抗体は、一般的に、ｖａｎ Ｄｉｊｋ ａｎｄ ｖａｎ ｄｅ Ｗｉｎｋｅｌ，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．５：３６８－７４（２００１）及びＬｏｎｂｅｒｇ，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０：４５０－４５９（２００８）に記載されている。

【０３７５】

ヒト抗体は、抗原チャレンジに応答してインタクトなヒト抗体またはヒト可変領域を有するインタクトな抗体を産生するように改変されたトランスジェニック動物に免疫原を投与することによって、調製してもよい。そのような動物は、通常、ヒト免役グロブリン遺伝子座のすべてまたは一部分を保有しており、それは、内在性免役グロブリン遺伝子座を置き換えるか、または染色体外に存在しているか、もしくは動物の染色体中に無作為に組み込まれている。そのようなトランスジェニックマウスにおいて、内在性免役グロブリン遺伝子座は一般的に、不活性化されている。トランスジェニック動物からヒト抗体を得るための方法の概説については、Ｌｏｎｂｅｒｇ，Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．２３：１１１７－１１２５（２００５）を参照のこと。例えば、ＸＥＮＯＭＯＵＳＥ（商標）技術を記載した米国特許第６，０７５，１８１号及び第６，１５０，５８４号；ＨｕＭａｂ（登録商標）技術を記載した米国特許第５，７７０，４２９号；Ｋ－Ｍ ＭＯＵＳＥ（登録商標）技術を記載した米国特許第７，０４１，８７０号；ならびにＶＥＬＯＣＩＭＯＵＳＥ（登録商標）技術を記載した米国特許出願公開第ＵＳ２００７／００６１９００号も参照のこと。そのような動物によって生成されるインタクトな抗体由来のヒト可変領域を、例えば、異なるヒト定常領域と組み合わせることによって、さらに改変してもよい。

【０３７６】

ヒト抗体はまた、ハイブリドーマベースの方法によって作製することもできる。ヒトモノクローナル抗体の産生のためのヒト骨髄腫細胞株及びマウス－ヒトヘテロ骨髄腫細胞株が記載されている。（例えば、Ｋｏｚｂｏｒ Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１３３：３００１（１９８４）；Ｂｒｏｄｅｕｒ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｐｒｏｄｕｃｔｉｏｎ Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ，ｐｐ．５１－６３（Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９８７）；及びＢｏｅｒｎｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１４７：８６（１９９１）を参照のこと）。また、ヒトＢ細胞ハイブリドーマ技術を介して生成されたヒト抗体が、Ｌｉ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，１０３：３５５７－３５６２（２００６）に記載されている。さらなる方法として、例えば、米国特許第７，１８９，８２６号（ハイブリドーマ細胞株からのモノクローナルヒトＩｇＭ抗体の産生について記載）及びＮｉ，Ｘｉａｎｄａｉ Ｍｉａｎｙｉｘｕｅ，２６（４）：２６５－２６８（２００６）（ヒト－ヒトハイブリドーマについて記載）に記載されている方法が挙げられる。ヒトハイブリドーマ技術（Ｔｒｉｏｍａ ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）はまた、Ｖｏｌｌｍｅｒｓ ａｎｄ Ｂｒａｎｄｌｅｉｎ，Ｈｉｓｔｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｈｉｓｔｏｐａｔｈｏｌｏｇｙ，２０（３）：９２７－９３７（２００５）及びＶｏｌｌｍｅｒｓ ａｎｄ Ｂｒａｎｄｌｅｉｎ，Ｍｅｔｈｏｄｓ ａｎｄ Ｆｉｎｄｉｎｇｓ ｉｎ Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ ａｎｄ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ，２７（３）：１８５－９１（２００５）にも記載されている。

【０３７７】

ヒト抗体はまた、Ｆｖクローン可変ドメイン配列をヒト由来ファージディスプレイライブラリーから単離することによって生成してもよい。次いで、そのような可変ドメイン配列を、所望のヒト定常ドメインと組み合わせてもよい。抗体ライブラリーからヒト抗体を選択するための技法を、以下に記載する。

【０３７８】

５．ライブラリー由来抗体

本発明の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト及び／または抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体は、所望の活性（複数可）を有する抗体についてコンビナトリアルライブラリーをスクリーニングすることによって単離してもよい。例えば、ファージディスプレイライブラリーを生成し、そのようなライブラリーを、所望の結合特性を保有する抗体についてスクリーニングするための、様々な方法が当技術分野で公知である。そのような方法は、例えば、Ｈｏｏｇｅｎｂｏｏｍ ｅｔ ａｌ． ｉｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ １７８：１－３７（Ｏ’Ｂｒｉｅｎ ｅｔ ａｌ．，ｅｄ．，Ｈｕｍａｎ Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，ＮＪ，２００１）に概説されており、またさらに、例えば、Ｍ

ｃＣａｆｆｅｒｔｙ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３４８：５５２－５５４；Ｃｌａｃｋｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３５２：６２４－６２８（１９９１）；Ｍａｒｋｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２２２：５８１－５９７（１９９２）；Ｍａｒｋｓ ａｎｄ Ｂｒａｄｂｕｒｙ，ｉｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ ２４８：１６１－１７５（Ｌｏ，ｅｄ．，Ｈｕｍａｎ Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，ＮＪ，２００３）；Ｓｉｄｈｕ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．３３８（２）：２９９－３１０（２００４）；Ｌｅｅ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．３４０（５）：１０７３－１０９３（２００４）；Ｆｅｌｌｏｕｓｅ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ １０１（３４）：１２４６７－１２４７２（２００４）；及びＬｅｅ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ ２８４（１－２）：１１９－１３２（２００４）に記載されている。

【０３７９】

Ｗｉｎｔｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１２：４３３－４５５（１９９４）に記載されているように、特定のファージディスプレイ法では、ＶＨ及びＶＬ遺伝子のレパートリーをポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）によって別個にクローニングし、ファージライブラリー中で無作為に組み換え、次いでそれを抗原結合ファージに関してスクリーニングすることができる。ファージには、一般的に、抗体断片を、単鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）フラグメントまたはＦａｂフラグメントのいずれかとして提示させる。免疫化供給源由来のライブラリーは、ハイブリドーマの構築を必要とすることなく、高親和性抗体を免疫原に提供する。あるいは、Ｇｒｉｆｆｉｔｈｓ ｅｔ ａｌ．，ＥＭＢＯ Ｊ，１２：７２５－７３４（１９９３）に記載されるように、ナイーブレパートリーを（例えば、ヒトから）クローニングして、いかなる免疫化も伴うことなく、広範囲の非自己抗原及び自己抗原に対して、単一供給源の抗体を提供することができる。最後に、ナイーブライブラリーはまた、Ｈｏｏｇｅｎｂｏｏｍ ａｎｄ Ｗｉｎｔｅｒ，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．，２２７：３８１－３８８（１９９２）に記載されているように、幹細胞由来の再構成されていないＶ遺伝子セグメントをクローニングし、無作為配列を含有するＰＣＲプライマーを使用して超可変ＣＤＲ３領域をコードし、ｉｎ ｖｉｔｒｏで再構成を達成することにより、合成的に作製することができる。ヒト抗体ファージライブラリーについて記載する特許公開として、例えば：米国特許第５，７５０，３７３号、ならびに米国特許公開第２００５／００７９５７４号、第２００５／０１１９４５５号、第２００５／０２６６０００号、第２００７／０１１７１２６号、第２００７／０１６０５９８号、第２００７／０２３７７６４号、第２００７／０２９２９３６号、及び第２００９／０００２３６０号が挙げられる。

【０３８０】

ヒト抗体ライブラリーから単離された抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び／または抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体または抗体断片は、本明細書中ではヒト抗体またはヒト抗体断片とみなされる。

【０３８１】

６．　抗体バリアント

特定の例では、本発明の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び／または抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体のアミノ酸配列バリアントが企図される。本明細書に詳細に記載するように、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体は、所望の構造的及び機能的特性に基づいて最適化してもよい。例えば、抗体の結合親和性及び／または他の生物学的特性を向上させることが望ましい場合がある。抗体のアミノ酸配列バリアントは、抗体をコードするヌクレオチド配列中に適切な改変を導入することによって、またはペプチド合成によって、調製してもよい。そのような改変には、例えば、抗体のアミノ酸配列内の残基からの欠失、及び／または残基への挿入、及び／または残基の置換が含まれる。最終構築物が、所望の特徴、例えば、抗原結合性を有する限りにおいて、欠失、挿入、及び置換を任意に組み合わせて最終構築物に到達させることができる。

【０３８２】

Ｉ．置換、挿入、及び欠失バリアント

特定の例では、１つ以上のアミノ酸置換を有する抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び／または抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体バリアントを提供する。置換型変異生成に対する目的の部位には、ＨＶＲ及びＦＲが含まれる。保存的置換を、表１において「好ましい置換」の見出しの下に示す。より実質的な変化を、表１において「例示的置換」の見出しの下に示し、アミノ酸側鎖クラスを参照して以下にさらに記載する。アミノ酸置換を目的の抗体内に導入し、その産物を、所望の活性、例えば、抗原結合の保持／向上、免疫原性の低減、またはＡＤＣＣもしくはＣＤＣの向上についてスクリーニングしてもよい。

表１．例示的及び好ましいアミノ酸置換

元の残基	例示的置換	好ましい置換
Ala (A)	Val；Leu；Ile	Val
Arg (R)	Lys；Gln；Asn	Lys
Asn (N)	Gln；His；Asp, Lys；Arg	Gln
Asp (D)	Glu；Asn	Glu
Cys (C)	Ser；Ala	Ser
Gln (Q)	Asn；Glu	Asn
Glu (E)	Asp；Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn；Gln；Lys；Arg	Arg
Ile (I)	Leu；Val；Met；Ala；Phe；ノルロイシン	Leu
Leu (L)	ノルロイシン；Ile；Val；Met；Ala；Phe	Ile
Lys (K)	Arg；Gln；Asn	Arg
Met (M)	Leu；Phe；Ile	Leu
Phe (F)	Trp；Leu；Val；Ile；Ala；Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val；Ser	Ser
Trp (W)	Tyr；Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp；Phe；Thr；Ser	Phe
Val (V)	Ile；Leu；Met；Phe；Ala；ノルロイシン	Leu

アミノ酸は、一般的な側鎖特性に従って分類してもよい：

（１）疎水性：ノルロイシン、Ｍｅｔ、Ａｌａ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ；
（２）中性親水性：Ｃｙｓ、Ｓｅｒ、Ｔｈｒ、Ａｓｎ、Ｇｌｎ；
（３）酸性：Ａｓｐ、Ｇｌｕ；
（４）塩基性：Ｈｉｓ、Ｌｙｓ、Ａｒｇ；
（５）鎖配向に影響を及ぼす残基：Ｇｌｙ、Ｐｒｏ；
（６）芳香族：Ｔｒｐ、Ｔｙｒ、Ｐｈｅ。

【０３８３】

非保存的置換は、これらのクラスのうちの１つのメンバーを別のクラスと交換することを伴う。

【０３８４】

置換型バリアントの１つのタイプは、親抗体（例えば、ヒト化抗体またはヒト抗体）の１つ以上の超可変領域残基を置換することを伴う。一般的に、さらなる研究のために選択する、得られるバリアント（複数可）は、親抗体と比べて、特定の生物学的特性が改変されて（例えば、向上して）おり（例えば、親和性の増大、免疫原性の低減）、及び／または親抗体の特定の生物学的特性が実質的に保持されている。例示的な置換型バリアントは親和性成熟抗体であり、これは、例えば、ファージディスプレイに基づく親和性成熟技法、例えば、本明細書に記載の技法を使用して簡便に生成し得る。簡潔に述べると、１つ以上のＨＶＲ残基を変異させ、バリアント抗体をファージ上に提示し、特定の生物学的活性（例えば、結合親和性）についてスクリーニングする。

【０３８５】

ＨＶＲにおいて改変（例えば、置換）を実施し、例えば、抗体親和性を向上させてもよい。そのような改変を、ＨＶＲ「ホットスポット」、すなわち、体細胞成熟プロセス中に高頻度で変異を受けるコドンによってコードされる残基（例えば、Ｃｈｏｗｄｈｕｒｙ，Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２０７：１７９－１９６（２００８）を参照のこと）において、及び／または抗原と接触する残基において実施し、得られたバリアント型ＶＨまたはＶＬを、結合親和性について試験してもよい。二次ライブラリーの構築及び再選択による親和性成熟は、例えば、Ｈｏｏｇｅｎｂｏｏｍ ｅｔ ａｌ． ｉｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ １７８：１－３７（Ｏ’Ｂｒｉｅｎ ｅｔ ａｌ．，ｅｄ．，Ｈｕｍａｎ Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，ＮＪ，（２００１））に記載されている。親和性成熟のいくつかの例では、成熟のために選択される可変遺伝子に、様々な方法のいずれか（例えば、エラープローンＰＣＲ法、鎖シャッフリング法、またはオリゴヌクレオチド特異的変異誘発法）によって多様性を導入する。次いで、二次ライブラリーを作製する。次いで、ライブラリーをスクリーニングし、所望の親和性を有する抗体バリアントを同定する。多様性を導入するための別の方法は、数個のＨＶＲ残基（例えば、１回に４～６個の残基）を無作為化するＨＶＲ指向性アプローチを含む。抗原結合に関与するＨＶＲ残基を、例えば、アラニンスキャニング変異誘発法またはモデリングを使用して、具体的に同定してもよい。特にＣＤＲ－Ｈ３及びＣＤＲ－Ｌ３は、多くの場合に標的とされる。

【０３８６】

特定の例では、置換、挿入、または欠失を、そのような改変が抗体の抗原に結合する能力を実質的に低下させない限り、１つ以上のＨＶＲ内で実施してもよい。例えば、ＨＶＲにおいて、結合親和性を実質的に低下させない保存的変化（例えば、本明細書に提供する保存的置換）を実施してもよい。そのような改変は、例えば、ＨＶＲ内の抗原接触残基の外側であってもよい。上記のバリアント型ＶＨ及びＶＬ配列の特定の例では、各ＨＶＲは、改変されていないか、または１つ、２つ、または３つ以下のアミノ酸置換を有するかのいずれかである。

【０３８７】

変異誘発のために標的化し得る抗体の残基または領域の同定に有用な方法は「アラニンスキャニング変異誘発法」と呼ばれ、Ｃｕｎｎｉｎｇｈａｍ ａｎｄ Ｗｅｌｌｓ（１９８９）Ｓｃｉｅｎｃｅ，２４４：１０８１－１０８５に記載されている。この方法では、標

的残基（例えば、Ａｒｇ、Ａｓｐ、Ｈｉｓ、Ｌｙｓ、及びＧｌｕなどの荷電残基）の残基またはグループを同定し、中性または負に荷電されたアミノ酸（例えば、アラニンまたはポリアラニン）に置き換えて、抗体と抗原との相互作用が影響を受けたかどうかを判定する。最初の置換に対して機能的感受性を示すアミノ酸の部位に、さらなる置換を導入してもよい。あるいは、またはさらに、抗体と抗原との間の接触点を同定するための抗原－抗体複合体の結晶構造。そのような接触残基及び隣接残基を、置換の候補として標的とするか、または排除してもよい。バリアントをスクリーニングして、それらが所望の特性を保有するかどうかを判定してもよい。

【０３８８】

アミノ酸配列の挿入には、１残基～１００残基以上を含むポリペプチドの長さの範囲を有するアミノ末端及び／またはカルボキシル末端融合、及び単一のまたは多数のアミノ酸残基の配列内挿入が含まれる。末端挿入の例として、Ｎ末端メチオニル残基を有する抗体が挙げられる。抗体分子の他の挿入型バリアントには、抗体の血清半減期を増加させる酵素（例えば、ＡＤＥＰＴのための）またはポリペプチドに対する、抗体のＮ末端またはＣ末端への融合が含まれる。

【０３８９】

ＩＩ．グリコシル化バリアント

特定の例では、本発明の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び／または抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を改変して、抗体がグリコシル化する程度を増加または減少させることができる。本発明の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び／または抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体へのグリコシル化部位の付加または欠失は、１つ以上のグリコシル化部位を創出するかまたは除去するように、アミノ酸配列を改変することによって簡便に達成し得る。

【０３９０】

抗体がＦｃ領域を含む場合、そこに結合した炭水化物を改変してもよい。哺乳類細胞によって産生される天然抗体は、通常、一般的に、Ｆｃ領域のＣＨ２ドメインのＡｓｎ２９７へＮ－結合によって結合する分岐した二分岐オリゴ糖を含む。例えば、Ｗｒｉｇｈｔ　ｅｔ　ａｌ．　ＴＩＢＴＥＣＨ　１５：２６－３２（１９９７）を参照のこと。オリゴ糖には、様々な炭水化物、例えば、マンノース、Ｎ－アセチルグルコサミン（ＧｌｃＮＡｃ）、ガラクトース、及びシアル酸、ならびに二分岐オリゴ糖構造の「ステム」内のＧｌｃＮＡｃに結合するフコースが含まれ得る。いくつかの例では、特定の特性を向上させた抗体バリアントを作製するために、本発明の抗体内のオリゴ糖の修飾を実施する。

【０３９１】

一例では、Ｆｃ領域に結合した（直接的にまたは間接的に）フコースを欠く炭水化物構造を有する抗体バリアントを提供する。例えば、そのような抗体におけるフコースの量は、１％～８０％、１％～６５％、５％～６５％、または２０％～４０％であってもよい。フコースの量は、例えば、ＷＯ２００８／０７７５４６に記載されるように、ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ質量分析法による測定で、Ａｓｎ２９７に結合したすべての糖鎖構造（例えば、複合体、ハイブリッド、及び高マンノース構造）の合計に対する、Ａｓｎ２９７における糖鎖内のフコースの平均量を算出することによって決定する。Ａｓｎ２９７は、Ｆｃ領域内の約２９７位（Ｆｃ領域残基のＥＵナンバリング）に位置するアスパラギン残基を指すが；Ａｓｎ２９７はまた、抗体における小規模な配列変異によっては、２９７位の上流または下流の約±３アミノ酸、すなわち、２９４～３００位の間に位置していてもよい。そのようなフコシル化バリアントは、向上したＡＤＣＣ機能を有し得る。例えば、米国特許公開第ＵＳ２００３／０１５７１０８号（Ｐｒｅｓｔａ，Ｌ．）；第ＵＳ２００４／００９３６２１号（Ｋｙｏｗａ　Ｈａｋｋｏ　Ｋｏｇｙｏ　Ｃｏ．，Ｌｔｄ）を参照のこと。「脱フコシル化」または「フコース欠損」抗体バリアントに関連する刊行物の例として：ＵＳ２００３／０１５７１０８；ＷＯ２０００／６１７３９；ＷＯ２００１／２９２４６；ＵＳ２００３／０１１５６１４；ＵＳ２００２／０１６４３２８；ＵＳ２００４／００９３６２１；ＵＳ２００４／０１３２１４０；ＵＳ２００４／０１１０７０４；ＵＳ２００４／０１１０２８２；ＵＳ２００４／０１０９８６５；ＷＯ２００３／０８５１１９；Ｗ

Ｏ２００３／０８４５７０；ＷＯ２００５／０３５５８６；ＷＯ２００５／０３５７７８；ＷＯ２００５／０５３７４２；ＷＯ２００２／０３１１４０；Ｏｋａｚａｋｉ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．３３６：１２３９－１２４９（２００４）；Ｙａｍａｎｅ－Ｏｈｎｕｋｉ ｅｔ ａｌ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．Ｂｉｏｅｎｇ．８７：６１４（２００４）が挙げられる。脱フコシル化抗体を産生することが可能な細胞株の例として、タンパク質フコシル化が欠損したＬｅｃ１３ ＣＨＯ細胞（Ｒｉｐｋａ ｅｔ ａｌ． Ａｒｃｈ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．２４９：５３３－５４５（１９８６）；米国特許出願第ＵＳ２００３／０１５７１０８Ａ１号、Ｐｒｅｓｔａ，Ｌ；及びＷＯ２００４／０５６３１２Ａ１、Ａｄａｍｓ ｅｔ ａｌ．，特に実施例１１で）、ならびにα－１，６－フコシルトランスフェラーゼ遺伝子、ＦＵＴ８、ノックアウトＣＨＯ細胞などのノックアウト細胞株（例えば、Ｙａｍａｎｅ－Ｏｈｎｕｋｉ ｅｔ ａｌ． Ｂｉｏｔｅｃｈ．Ｂｉｏｅｎｇ．８７：６１４（２００４）；Ｋａｎｄａ，Ｙ．ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．Ｂｉｏｅｎｇ．，９４（４）：６８０－６８８（２００６）；及びＷＯ２００３／０８５１０７を参照のこと）が挙げられる。

【０３９２】

上記の観点から、いくつかの例では、本発明の方法は、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び／またはアグリコシル化部位の変異を有する抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）バリアントを、分割・用量漸増投与計画で対象に投与することを含む。いくつかの例では、アグリコシル化部位の変異は、抗体のエフェクター機能を低下させる。いくつかの例では、アグリコシル化部位の変異は、置換型変異である。いくつかの例では、抗体は、エフェクター機能を低下させるＦｃ領域における置換型変異を含む。いくつかの例では、置換型変異は、アミノ酸残基Ｎ２９７、Ｌ２３４、Ｌ２３５、及び／またはＤ２６５（ＥＵナンバリング）における変異である。いくつかの例では、置換型変異は、Ｎ２９７Ｇ、Ｎ２９７Ａ、Ｌ２３４Ａ、Ｌ２３５Ａ、Ｄ２６５Ａ、及びＰ３２９Ｇからなる群から選択される。いくつかの例では、置換型変異は、アミノ酸残基Ｎ２９７における変異である。好ましい実施形態では、置換型変異は、Ｎ２９７Ａである。

【０３９３】

例えば、抗体のＦｃ領域に結合した二分岐オリゴ糖がＧｌｃＮＡｃによって二分されている、二分岐オリゴ糖を有する抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び／または抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体バリアントをさらに提供する。そのような抗体バリアントは、低減したフコシル化、及び／または向上したＡＤＣＣ機能を有し得る。そのような抗体バリアントの例は、例えば、ＷＯ２００３／０１１８７８（Ｊｅａｎ－Ｍａｉｒｅｔ ｅｔ ａｌ．）；米国特許第６，６０２，６８４号（Ｕｍａｎａ ｅｔ ａｌ．）；及びＵＳ２００５／０１２３５４６（Ｕｍａｎａ ｅｔ ａｌ．）に記載されている。また、Ｆｃ領域に結合したオリゴ糖において少なくとも１つのガラクトース残基を有する抗体バリアントも提供する。そのような抗体バリアントは、向上したＣＤＣ機能を有し得る。そのような抗体バリアントは、例えば、ＷＯ１９９７／３００８７（Ｐａｔｅｌ ｅｔ ａｌ．）；ＷＯ１９９８／５８９６４（Ｒａｊｕ，Ｓ．）；及びＷＯ１９９９／２２７６４（Ｒａｊｕ，Ｓ．）に記載されている。

【０３９４】

ＩＩＩ．Ｆｃ領域バリアント

特定の例では、１つ以上のアミノ酸改変を、本発明の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）抗体及び／または抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）のＦｃ領域に導入し、それによりＦｃ領域バリアントを生成する（例えば、ＵＳ２０１２／０２５１５３１を参照のこと）。Ｆｃ領域バリアントは、１つ以上のアミノ酸位置にアミノ酸改変（例えば、置換）を含むヒトＦｃ領域配列（例えば、ヒトＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３またはＩｇＧ４ Ｆｃ領域）を含み得る。

【０３９５】

特定の例では、本発明は、すべてではないがいくつかのエフェクター機能を保有する抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び／または抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体バリアントを企図し、このことにより、抗体のｉｎ ｖｉｖｏでの半減期が重要であるが、特定のエフェクター機能（補体及びＡＤＣＣなど）が不要であるかまたは有害であるような用途に対して、抗体は望ましい候補となる。ｉｎ ｖｉｔｒｏ及び／またはｉｎ ｖｉｖｏ細胞傷害性アッセイを実施して、ＣＤＣ及び／またはＡＤＣＣ活性の低減／枯渇を確認することができる。例えば、Ｆｃ受容体（ＦｃＲ）結合アッセイを実施することにより、抗体がＦｃγＲ結合を欠いている（したがって、ＡＤＣＣ活性を欠いている可能性が高い）が、ＦｃＲｎ結合能力を保持していることが保証され得る。ＡＤＣＣを媒介するための初代細胞であるＮＫ細胞が、Ｆｃ ＲＩＩＩのみを発現する一方で、単球は、Ｆｃ ＲＩ、Ｆｃ ＲＩＩ、及びＦｃ ＲＩＩＩを発現する。造血細胞上でのＦｃＲ発現は、Ｒａｖｅｔｃｈ ａｎｄ Ｋｉｎｅｔ，Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．９：４５７－４９２（１９９１）の４６４ページの表３にまとめられている。目的とする分子のＡＤＣＣ活性を評価するためのｉｎ ｖｉｔｒｏアッセイの非限定的な例は、米国特許第５，５００，３６２号（例えば、Ｈｅｌｌｓｔｒｏｍ，Ｉ．ｅｔ ａｌ． Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８３：７０５９－７０６３（１９８６））及びＨｅｌｌｓｔｒｏｍ，Ｉ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８２：１４９９－１５０２（１９８５）；第５，８２１，３３７号（Ｂｒｕｇｇｅｍａｎｎ，Ｍ．ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．１６６：１３５１－１３６１（１９８７））を参照のこと。あるいは、非放射性アッセイ方法を用いてもよい（例えば、フローサイトメトリーのためのＡＣＴＩ（商標）非放射性細胞傷害性アッセイ（ＣｅｌｌＴｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｉｎｃ．Ｍｏｕｎｔａｉｎ Ｖｉｅｗ，ＣＡ；及びＣｙｔｏＴｏｘ９６（登録商標）非放射性細胞傷害性アッセイ（Ｐｒｏｍｅｇａ，Ｍａｄｉｓｏｎ，ＷＩ）を参照のこと。そのようなアッセイに有用なエフェクター細胞として、末梢血単核球（ＰＢＭＣ）及びナチュラルキラー（ＮＫ）細胞が挙げられる。あるいは、またはさらに、目的とする分子のＡＤＣＣ活性を、ｉｎ ｖｉｖｏで、例えば、Ｃｌｙｎｅｓ ｅｔ ａｌ．Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９５：６５２－６５６（１９９８）に開示される動物モデルにおいて評価してもよい。また、Ｃ１ｑ結合アッセイを実施して、抗体がＣ１ｑに結合不可能であり、従ってＣＤＣ活性を欠いていることを確認してもよい。例えば、ＷＯ２００６／０２９８７９及びＷＯ２００５／１００４０２におけるＣ１ｑ及びＣ３ｃ結合ＥＬＩＳＡを参照のこと。補体活性化を評価するために、ＣＤＣアッセイを実施してもよい（例えば、Ｇａｚｚａｎｏ－Ｓａｎｔｏｒｏ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ ２０２：１６３（１９９６）；Ｃｒａｇｇ，Ｍ．Ｓ．ｅｔ ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ １０１：１０４５－１０５２（２００３）；及びＣｒａｇｇ，Ｍ．Ｓ． ａｎｄ Ｍ．Ｊ．Ｇｌｅｎｎｉｅ，Ｂｌｏｏｄ １０３：２７３８－２７４３（２００４）を参照のこと）。ＦｃＲｎ結合及びｉｎ ｖｉｖｏクリアランス／半減期の測定もまた、当技術分野で公知の方法を使用して実施することができる（例えば、Ｐｅｔｋｏｖａ，Ｓ．Ｂ．ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ’ｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１８（１２）：１７５９－１７６９（２００６）を参照のこと）。

【０３９６】

低下したエフェクター機能を有する抗体として、Ｆｃ領域残基２３８、２６５、２６９、２７０、２９７、３２７、及び３２９のうちの１つ以上の置換を有する抗体が挙げられる（米国特許第６，７３７，０５６号及び第８，２１９，１４９号）。そのようなＦｃ変異体として、残基２６５及び２９７をアラニンに置換した、いわゆる「ＤＡＮＡ」Ｆｃ変異体を含む、アミノ酸２６５位、２６９位、２７０位、２９７位、及び３２７位のうちの２つ以上において置換を有するＦｃ変異体が挙げられる（米国特許第７，３３２，５８１号及び第８，２１９，１４９号）。

【０３９７】

特定の例では、抗体内の野生型ヒトＦｃ領域の３２９位におけるプロリンを、グリシンもしくはアルギニンか、またはＦｃのプロリン３２９とＦｃｇＲＩＩＩのトリプトファン残基Ｔｒｐ８７及びＴｒｐ１１０との間に形成される、Ｆｃ／Ｆｃγ受容体界面内のプロ

リンサンドイッチを破壊するのに十分な大きさのアミノ酸残基で置換する（Ｓｏｎｄｅｒｍａｎｎ　ｅｔ　ａｌ．：Ｎａｔｕｒｅ　４０６，２６７－２７３（２０　Ｊｕｌ．２０００））。特定の例では、抗体は、少なくとも１つのさらなるアミノ酸置換を有する。一例では、さらなるアミノ酸置換は、Ｓ２２８Ｐ、Ｅ２３３Ｐ、Ｌ２３４Ａ、Ｌ２３５Ａ、Ｌ２３５Ｅ、Ｎ２９７Ａ、Ｎ２９７Ｄ、またはＰ３３１Ｓであり、さらに別の例では、少なくとも１つのさらなるアミノ酸置換は、ヒトＩｇＧ１　Ｆｃ領域のＬ２３４Ａ及びＬ２３５Ａ、またはヒトＩｇＧ４　Ｆｃ領域のＳ２２８Ｐ及びＬ２３５Ｅ（例えば、ＵＳ２０１２／０２５１５３１を参照のこと）であり、またさらに別の例では、少なくとも１つのさらなるアミノ酸置換は、ヒトＩｇＧ１　Ｆｃ領域のＬ２３４Ａ及びＬ２３５Ａ及びＰ３２９Ｇである。

【０３９８】

ＦｃＲへの結合が向上または低下した特定の抗体バリアントが記載されている（例えば、米国特許第６，７３７，０５６号；ＷＯ２００４／０５６３１２、及びＳｈｉｅｌｄｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．９（２）：６５９１－６６０４（２００１）を参照のこと）。

【０３９９】

特定の例では、抗体バリアントは、ＡＤＣＣを向上させる１つ以上のアミノ酸置換、例えば、Ｆｃ領域の２９８、３３３、及び／または３３４位（残基のＥＵナンバリング）での置換を有するＦｃ領域を含む。

【０４００】

いくつかの例では、例えば、米国特許第６，１９４，５５１号、ＷＯ９９／５１６４２、及びＩｄｕｓｏｇｉｅ　ｅｔ　ａｌ．　Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６４：４１７８－４１８４（２０００）に記載されているように、Ｃ１ｑ結合及び／または補体依存性細胞傷害（ＣＤＣ）に変化をもたらす（すなわち、向上させるかまたは低下させるかのいずれかの）改変を、Ｆｃ領域に施す。

【０４０１】

半減期が延長され、胎児への母体ＩｇＧの移入を担う新生児型Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）への結合が向上した抗体（Ｇｕｙｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１１７：５８７（１９７６）及びＫｉｍ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２４：２４９（１９９４））が、ＵＳ２００５／００１４９３４Ａ１（Ｈｉｎｔｏｎ　ｅｔ　ａｌ．）に記載されている。それらの抗体は、ＦｃＲｎへのＦｃ領域の結合を向上させる１つ以上の置換を有するＦｃ領域を含む。そのようなＦｃバリアントとして、Ｆｃ領域残基：２３８、２５６、２６５、２７２、２８６、３０３、３０５、３０７、３１１、３１２、３１７、３４０、３５６、３６０、３６２、３７６、３７８、３８０、３８２、４１３、４２４、または４３４のうちの１つ以上における置換、例えばＦｃ領域残基４３４の置換を有するバリアントが挙げられる（米国特許第７，３７１，８２６号）。

【０４０２】

また、Ｆｃ領域バリアントの他の例に関して、Ｄｕｎｃａｎ　＆　Ｗｉｎｔｅｒ，Ｎａｔｕｒｅ　３２２：７３８－４０（１９８８）；米国特許第５，６４８，２６０号；米国特許第５，６２４，８２１号；及びＷＯ９４／２９３５１も参照のこと。

【０４０３】

いくつかの態様では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び／または抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）は、Ｎ２９７Ｇ変異を含むＦｃ領域を含む。

【０４０４】

いくつかの例では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び／または抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）は、１つ以上の重鎖定常ドメインを含み、１つ以上の重鎖定常ドメインは、第１のＣＨ１（$CH1_1$）ドメイン、第１のＣＨ２（$CH2_1$）ドメイン、第１のＣＨ３（$CH3_1$）ドメイン、第２のＣＨ１（$CH1_2$）ドメイン、

第２のＣＨ２（ＣＨ２$_2$）ドメイン、及び第２のＣＨ３（ＣＨ３$_2$）ドメインから選択される。いくつかの例では、１つ以上の重鎖定常ドメインのうちの少なくとも１つを、別の重鎖定常ドメインと対合させる。いくつかの例では、ＣＨ３$_1$及びＣＨ３$_2$ドメインは、各々、突起または空隙を含み、ＣＨ３$_1$ドメイン内の突起または空隙は、それぞれ、ＣＨ３$_2$ドメイン内の空隙または突起内に位置付けることができる。いくつかの例では、ＣＨ３$_1$及びＣＨ３$_2$ドメインは、前記突起と空隙との間の境界面において接触する。いくつかの例では、ＣＨ２$_1$及びＣＨ２$_2$ドメインは、各々、突起または空隙を含み、ＣＨ２$_1$ドメイン内の前記突起または空隙は、それぞれ、ＣＨ２$_2$ドメイン内の空隙または突起内に位置付けることができる。他の例では、ＣＨ２$_1$及びＣＨ２$_2$ドメインは、前記突起と空隙との間の境界面において接触する。いくつかの例では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び／または抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）は、ＩｇＧ１抗体である。

【０４０５】

ＩＶ．システイン改変型抗体バリアント

特定の例では、抗体の１つ以上の残基をシステイン残基で置換したシステイン改変型抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び／または抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体、例えば、「ｔｈｉｏＭＡｂ」を作製することが望ましい。特定の例では、置換する残基を、抗体のアクセスしやすい部位に設定する。本明細書にさらに記載するように、それらの残基をシステインで置換することにより、反応性のチオール基がそれによって抗体のアクセスしやすい部位に配置され、これを用いて、抗体を、他の部分、例えば、薬物部分またはリンカー－薬物部分に複合体化して、免疫複合体を作出してもよい。特定の例では、以下の残基のうちの１つ以上を、システインで置換する：軽鎖のＶ２０５（Ｋａｂａｔナンバリング）；重鎖のＡ１１８（ＥＵナンバリング）；及び重鎖Ｆｃ領域のＳ４００（ＥＵナンバリング）。システイン改変型抗体は、例えば、米国特許第７，５２１，５４１号に記載されるように生成してもよい。

【０４０６】

Ｖ．抗体誘導体

特定の例では、本明細書において提供する本発明の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、チラゴルマブ）またはそのバリアント）及び／または本発明の抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブまたはそのバリアント）を、当技術分野で公知であり、容易に入手可能な追加の非タンパク質部分を含むようにさらに改変する。抗体の誘導体化に好適な部分として、水溶性ポリマーが挙げられるが、これに限定されない。水溶性ポリマーの非限定的な例として、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、エチレングリコール／プロピレングリコールの共重合体、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリ－１，３－ジオキソラン、ポリ－１，３，６－トリオキサン、エチレン／無水マレイン酸共重合体、ポリアミノ酸（ホモポリマーまたはランダム共重合体のいずれか）、及びデキストランまたはポリ（ｎ－ビニルピロリドン）ポリエチレングリコール、プロプロピレン（ｐｒｏｐｒｏｐｙｌｅｎｅ）グリコールホモポリマー、プロリプロピレン（ｐｒｏｌｙｐｒｏｐｙｌｅｎｅ）オキシド／エチレンオキシド共重合体、ポリオキシエチル化ポリオール（例えば、グリセロール）、ポリビニルアルコール、ならびにそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。ポリエチレングリコールプロピオンアルデヒドは、水中でのその安定性のため、製造における利点を有し得る。ポリマーは、任意の分子量のものであってもよく、分岐していても非分岐であってもよい。抗体に結合したポリマーの数は、様々であってもよく、複数のポリマーが結合する場合、それらは、同じ分子または異なる分子であり得る。一般的に、誘導体化に使用するポリマーの数及び／またはタイプは、改善する抗体の特定の特性または機能、抗体誘導体を規定の条件下で療法において使用するかどうかなどを含むが、これらに限定されない考慮に基づいて、決定することができる。

【０４０７】
別の例では、放射線への曝露によって選択的に加熱され得る抗体と非タンパク質性部分の複合体を提供する。一例では、非タンパク質性部分は、カーボンナノチューブ（Ｋａｍ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ １０２：１１６００－１１６０５（２００５））である。放射線は、任意の波長のものであってもよく、通常の細胞を害さないが、抗体－非タンパク質性部分の近傍の細胞が死滅する温度まで非タンパク質性部分を加熱する波長が含まれるが、これらに限定されない。
【０４０８】
組換え産生方法
本発明の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えばチラゴルマブ）及び／または抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）は、例えば、その全体が参照により本明細書に援用される米国特許第４，８１６，５６７号に記載されているような組換え方法及び組成物を使用して産生してもよい。
【０４０９】
抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び／または抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体の組み換え産生のために、例えば、抗体をコードする核酸を単離し、宿主細胞内でのさらなるクローニング及び／または発現のために、１つ以上のベクター内に挿入する。そのような核酸は、慣例の手順を使用して（例えば、抗体の重鎖及び軽鎖をコードする遺伝子に特異的に結合することができるオリゴヌクレオチドプローブを使用することによって）、容易に単離し、配列決定し得る。
【０４１０】
抗体をコードするベクターのクローニングまたは発現に好適な宿主細胞として、本明細書に記載の原核細胞または真核細胞が挙げられる。例えば、抗体は、特にグリコシル化及びＦｃエフェクター機能が必要とされない場合に、細菌において産生してもよい。細菌における抗体断片及びポリペプチドの発現については、例えば、米国特許第５，６４８，２３７号、第５，７８９，１９９号、及び第５，８４０，５２３号を参照のこと。（また、Ｅ．ｃｏｌｉにおける抗体断片の発現を記載する、Ｃｈａｒｌｔｏｎ，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌ．２４８（Ｂ．Ｋ．Ｃ．Ｌｏ，ｅｄ．，Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，ＮＪ，２００３），ｐｐ．２４５－２５４も参照のこと）。発現後、抗体を細菌細胞ペーストから可溶性画分に単離してもよく、さらに精製することができる。
【０４１１】
原核生物に加えて、糸状菌または酵母などの真核微生物は、抗体コードベクターに好適なクローニング用または発現用宿主であり、これには、グリコシル化経路が「ヒト化」されており、部分的または完全ヒトグリコシル化パターンを有する抗体の産生をもたらす、真菌及び酵母株が含まれる。Ｇｅｒｎｇｒｏｓｓ，Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．２２：１４０９－１４１４（２００４）、及びＬｉ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．２４：２１０－２１５（２００６）を参照のこと。
【０４１２】
グリコシル化抗体の発現に好適な宿主細胞はまた、多細胞生物（無脊椎動物及び脊椎動物）にも由来する。無脊椎動物細胞の例として、植物細胞及び昆虫細胞が挙げられる。昆虫細胞と組み合わせて、特にＳｐｏｄｏｐｔｅｒａ ｆｒｕｇｉｐｅｒｄａ細胞の形質移入用に使用し得る多数のバキュロウイルス株が同定されている。
【０４１３】
植物細胞培養物もまた、宿主として利用することができる。例えば、米国特許第５，９５９，１７７号、第６，０４０，４９８号、第６，４２０，５４８号、第７，１２５，９７８号、及び第６，４１７，４２９号（トランスジェニック植物において抗体を産生するためのＰＬＡＮＴＩＢＯＤＩＥＳ（商標）技術が記載されている）を参照のこと。
【０４１４】

脊椎動物細胞もまた、宿主として使用してもよい。例えば、懸濁液中で増殖するように適合させた哺乳類細胞株が、有用であり得る。有用な哺乳類宿主細胞株の他の例は、ＳＶ４０（ＣＯＳ－７）によって形質転換したサル腎臓ＣＶ１株；ヒト胚性腎臓株（例えば、Ｇｒａｈａｍ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｇｅｎ Ｖｉｒｏｌ．３６：５９（１９７７）に記載の２９３または２９３細胞）；ベビーハムスター腎細胞（ＢＨＫ）；マウスセルトリ細胞（例えば、Ｍａｔｈｅｒ，Ｂｉｏｌ．Ｒｅｐｒｏｄ．２３：２４３－２５１（１９８０））；サル腎細胞（ＣＶ１）；アフリカミドリザル腎細胞（ＶＥＲＯ－７６）；ヒト子宮頸癌細胞（ＨＥＬＡ）；イヌ腎細胞（ＭＤＣＫ；バッファローラット肝細胞（ＢＲＬ３Ａ）；ヒト肺細胞（Ｗ１３８）；ヒト肝細胞（Ｈｅｐ Ｇ２）；マウス乳腺腫瘍（ＭＭＴ０６０５６２）；ＴＲＩ細胞、例えばＭａｔｈｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎａｌｓ ＮＹ Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．３８３：４４－６８（１９８２）；ＭＲＣ５細胞；及びＦＳ４細胞である。他の有用な哺乳類宿主細胞株として、ＤＨＦＲ－ＣＨＯ細胞を含むチャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞（Ｕｒｌａｕｂ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ７７：４２１６（１９８０））；及びＹ０，ＮＳ０及びＳｐ２／０などの骨髄腫細胞株が挙げられる。抗体産生に適した特定の哺乳類宿主細胞株の概説については、例えば、Ｙａｚａｋｉ及びＷｕ，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌ．２４８（Ｂ．Ｋ．Ｃ．Ｌｏ，ｅｄ．，Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，ＮＪ），ｐｐ．２５５－２６８（２００３）を参照のこと。

【０４１５】

免疫複合体

本発明は、化学療法剤もしくは化学療法薬、成長阻害剤、毒素（例えば、タンパク質毒素、細菌、真菌、植物、もしくは動物起源の酵素的に活性な毒素、またはその断片）、または放射性同位体などの１つ以上の細胞傷害剤と複合体化させた、本発明の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び／または抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）を含む免疫複合体も提供する。

【０４１６】

いくつかの例では、免疫複合体は、抗体を１つ以上の薬物に複合体化した抗体薬物複合体（ＡＤＣ）であり、マイタンシノイド（米国特許第５，２０８，０２０号、第５，４１６，０６４号及び欧州特許第ＥＰ０４２５２３５Ｂ１号を参照のこと）；モノメチルオーリスタチン薬物部分ＤＥ及びＤＦなどのオーリスタチン（ＭＭＡＥ及びＭＭＡＦ）（米国特許第５，６３５，４８３号、第５，７８０，５８８号、及び第７，４９８，２９８号を参照のこと）；ドラスタチン；カリケアマイシンまたはその誘導体（米国特許第５，７１２，３７４号、第５，７１４，５８６号、第５，７３９，１１６号、第５，７６７，２８５号、第５，７７０，７０１号、第５，７７０，７１０号、第５，７７３，００１号、及び第５，８７７，２９６号；Ｈｉｎｍａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．５３：３３３６－３３４２（１９９３）；ならびにＬｏｄｅ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．５８：２９２５－２９２８（１９９８）を参照のこと）；ダウノマイシンまたはドキソルビシンなどのアントラサイクリン（Ｋｒａｔｚ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．１３：４７７－５２３（２００６）；Ｊｅｆｆｒｅｙ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ ＆ Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔｅｒｓ １６：３５８－３６２（２００６）；Ｔｏｒｇｏｖ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｏｎｊ．Ｃｈｅｍ．１６：７１７－７２１（２００５）；Ｎａｇｙ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９７：８２９－８３４（２０００）；Ｄｕｂｏｗｃｈｉｋ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｏｒｇ．＆ Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔｅｒｓ １２：１５２９－１５３２（２００２）；Ｋｉｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．４５：４３３６－４３４３（２００２）；及び米国特許第６，６３０，５７９号を参照のこと）；メトトレキサート；ビンデシン；ドセタキセル、パクリタキセル、ラロタキセル、テセタキセル、及びオルタタキセルなどのタキサン；トリコテセン；ならびにＣＣ１０６５が挙げられるが、これらに限定されない。

【０４１７】

別の例では、免疫複合体には、ジフテリアＡ鎖、ジフテリア毒素の非結合活性断片、外毒素Ａ鎖（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ由来）、リシンＡ鎖、アブリンＡ鎖、モデシンＡ鎖、α－サルシン、Ａｌｅｕｒｉｔｅｓ　ｆｏｒｄｉｉタンパク質、ジアンシンタンパク質、Ｐｈｙｔｏｌａｃａ　ａｍｅｒｉｃａｎａタンパク質（ＰＡＰＩ、ＰＡＰＩＩ、及びＰＡＰ－Ｓ）、ｍｏｍｏｒｄｉｃａ　ｃｈａｒａｎｔｉａ阻害剤、クルシン、クロチン、ｓａｐａｏｎａｒｉａ　ｏｆｆｉｃｉｎａｌｉｓ阻害剤、ゲロニン、ミトゲリン、レストリクトシン、フェノマイシン、エノマイシン、及びトリコテセンを含むがこれらに限定されない酵素的に活性な毒素またはその断片に複合体化した、本明細書に記載の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、チラゴルマブ）または抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）が含まれる。

【０４１８】

別の例では、免疫複合体は、放射性原子と複合体化して放射性複合体を形成した本明細書に記載の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、チラゴルマブ）及び／または本明細書に記載の抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）を含む。放射性複合体の産生のために、様々な放射性同位体が利用可能である。例として、At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}、P^{32}、Pb^{212}及びＬｕの放射性同位体が挙げられる。放射性複合体を検出に使用する場合、それは、シンチグラフィー研究のための放射性原子、例えば、ｔｃ９９ｍもしくはＩ１２３、または核磁気共鳴（ＮＭＲ）画像法（磁気共鳴画像法、ｍｒｉとしても知られる）用のスピン標識、例えば、ヨウ素－１２３（重出）、ヨウ素－１３１、インジウム－１１１、フッ素－１９、炭素－１３、窒素－１５、酸素－１７、ガドリニウム、マンガン、または鉄を含み得る。

【０４１９】

抗体と細胞傷害剤の複合体は、Ｎ－スクシンイミジル－３－（２－ピリジルジチオ）プロピオネート（ＳＰＤＰ）、スクシンイミジル－４－（Ｎ－マレイミドメチル）シクロヘキサン－１－カルボキシレート（ＳＭＣＣ）、イミノチオラン（ＩＴ）、イミドエステルの二官能性誘導体（例えば、アジプイミド酸ジメチルＨＣｌ）、活性エステル（例えば、スベリン酸ジスクシンイミジル）、アルデヒド（例えば、グルタルアルデヒド）、ビス－アジド化合物（例えば、ビス（ｐ－アジドベンゾイル）ヘキサンジアミン）、ビス－ジアゾニウム誘導体（例えば、ビス－（ｐ－ジアゾニウムベンゾイル）－エチレンジアミン）、ジイソシアネート（例えば、トルエン２，６－ジイソシアネート）、及びビス－活性フッ素化合物（例えば、１，５－ジフルオロ－２，４－ジニトロベンゼン）などの様々な二官能性タンパク質カップリング剤を使用して作製してもよい。例えば、リシン免疫毒素は、Ｖｉｔｅｔｔａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ　２３８：１０９８（１９８７）に記載されているように調製することができる。炭素－１４標識１－イソチオシアナトベンジル－３－メチルジエチレントリアミンペンタ酢酸（ＭＸ－ＤＴＰＡ）は、放射性ヌクレオチドを抗体と複合体化させるための、例示的なキレート剤である。ＷＯ９４／１１０２６を参照のこと。リンカーは、細胞内において細胞傷害性薬物の放出を容易にする「切断可能リンカー」であってもよい。例えば、酸不安定性リンカー、ペプチダーゼ感受性リンカー、感光性リンカー、ジメチルリンカー、またはジスルフィド含有リンカー（Ｃｈａｒｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．５２：１２７－１３１（１９９２）；米国特許第５，２０８，０２０号）を使用してもよい。

【０４２０】

本明細書における免疫複合体またはＡＤＣは、市販の（例えば、Ｐｉｅｒｃｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｉｎｃ．，Ｒｏｃｋｆｏｒｄ，ＩＬ．，Ｕ．Ｓ．Ａから）ＢＭＰＳ、ＥＭＣＳ、ＧＭＢＳ、ＨＢＶＳ、ＬＣ－ＳＭＣＣ、ＭＢＳ、ＭＰＢＨ、ＳＢＡＰ、ＳＩＡ、ＳＩＡＢ、ＳＭＣＣ、ＳＭＰＢ、ＳＭＰＨ、スルホ－ＥＭＣＳ、スルホ－ＧＭＢＳ、スルホ－ＫＭＵＳ、スルホ－ＭＢＳ、スルホ－ＳＩＡＢ、スルホ－ＳＭＣＣ、及びスルホ－ＳＭＰＢ、ならびにＳＶＳＢ（スクシンイミジル－（４－ビニルスルホン）ベンゾエート）を含むが、これらに限定されない、架橋剤試薬で調製したそのような複合体を明白

に企図するが、これらに限定されない。

【０４２１】

ＶＩ．医薬組成物及び製剤

本明細書に記載の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体はいずれも、医薬組成物及び製剤中で使用することができる。抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体の医薬組成物及び製剤は、所望の純度を有するそのような抗体を１つ以上の任意の薬学的に許容される担体と、凍結乾燥製剤または水溶液の形態で混合することによって調製することができる（Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ １６ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｏｓｏｌ，Ａ．Ｅｄ．（１９８０））。薬学的に許容される担体は、一般的に、それを用いる用量及び濃度においてレシピエントに対して非毒性であり：リン酸塩、クエン酸塩、及び他の有機酸などの緩衝剤；アスコルビン酸及びメチオニンを含む抗酸化剤；保存剤（塩化オクタデシルジメチルベンジルアンモニウム；塩化ヘキサメトニウム；塩化ベンザルコニウム；塩化ベンゼトニウム；フェノール、ブチル、もしくはベンジルアルコール；メチルもしくはプロピルパラベンなどのアルキルパラベン；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール；３－ペンタノール；及びｍ－クレゾールなど）；低分子量（約１０残基未満）のポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチン、もしくは免疫グロブリンなどのタンパク質；ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー；グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、もしくはリジンなどのアミノ酸；グルコース、マンノース、もしくはデキストリンを含む単糖類、二糖類、及び他の炭水化物；ＥＤＴＡなどのキレート剤；スクロース、マンニトール、トレハロース、もしくはソルビトールなどの糖類；ナトリウムなどの塩形成対イオン；金属錯体（例えば、Ｚｎ－タンパク質錯体）；及び／またはポリエチレングリコール（ＰＥＧ）などの非イオン性界面活性剤が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書における例示的な薬学的に許容される担体として、さらに、介在性薬物分散剤、例えば、可溶性の中性活性ヒアルロニダーゼ糖タンパク質（ｓＨＡＳＥＧＰ）、例えば、ヒト可溶性ＰＨ－２０ヒアルロニダーゼ糖タンパク質、例えば、ｒＨｕＰＨ２０（ＨＹＬＥＮＥＸ（登録商標）、Ｂａｘｔｅｒ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ，Ｉｎｃ．）が挙げられる。ｒＨｕＰＨ２０を含む、特定の例示的なｓＨＡＳＥＧＰ及び使用方法は、米国特許公開第２００５／０２６０１８６号及び第２００６／０１０４９６８号に記載されている。一態様では、ｓＨＡＳＥＧＰを、コンドロイチナーゼなどの１つ以上のさらなるグリコサミノグリカナーゼと組み合わせる。

【０４２２】

例示的な凍結乾燥抗体製剤は、米国特許第６，２６７，９５８号に記載されている。水性抗体製剤には、米国特許第６，１７１，５８６号及びＷＯ２００６／０４４９０８に記載されている製剤が含まれ、後者の製剤は、ヒスチジン－アセテート緩衝液を含む。

【０４２３】

本明細書における製剤はまた、治療される特定の適応症に必要な２つ以上の活性成分、好ましくは互いに悪影響を及ぼさない相補的活性を有するものを含有してもよい。例えば、追加の治療薬（例えば、化学療法剤、細胞傷害剤、成長阻害剤、及び／または抗ホルモン剤、例えば、本明細書において上記で言及した治療薬）をさらに提供することが望ましい場合がある。そのような活性成分を、好適には、意図する目的のために有効な量で組み合わせて存在させる。

【０４２４】

活性成分は、例えば、コアセルベーション技術によって、または界面重合によって調製する、マイクロカプセル、例えば、それぞれ、コロイド状薬物送達系（例えば、リポソーム、アルブミンミクロスフェア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子及びナノカプセル）中またはマクロエマルジョン中の、ヒドロキシメチルセルロースまたはゼラチン－マイクロカプセル及びポリ－（メチルメタクリレート）マイクロカプセル中に、封入してもよい。そのような技術は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ １６ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｏｓｏｌ，Ａ．Ｅｄ．（１９８０）に開示されている。

【０４２５】
徐放性製剤を調製してもよい。徐放性製剤の好適な例として、この抗体を含有する固体疎水性ポリマーの半透性マトリックスが挙げられ、これらのマトリックスは、成形物品、例えば、フィルム、またはマイクロカプセルの形態である。ｉｎ　ｖｉｖｏ投与に使用する製剤は、一般的に、滅菌製剤である。滅菌状態は、例えば、滅菌濾過膜を介した濾過によって、容易に達成し得る。
【０４２６】
ＶＩＩ．製品及びキット
本発明の別の態様では、上記の障害の治療、予防、及び／または診断に有用な物質を含有する製品またはキットを提供する。製品は、容器、及び容器上のまたは容器に関連付けられたラベルまたは添付文書を含む。好適な容器として、例えば、ボトル、バイアル、シリンジ、ＩＶ溶液バッグなどが挙げられる。容器は、ガラスまたはプラスチック等の多様な材料から形成され得る。容器は、単独でまたは別の組成物との組み合わせで病態の治療、予防、及び／または診断に有効な組成物を保持し、また、滅菌アクセスポートを有していてもよい（例えば、容器は、静脈注射溶液バッグであるか、または皮下注射針によって貫通可能な栓を有するバイアルであってもよい）。
【０４２７】
組成物中の少なくとも１つの活性薬剤は、本発明の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えばチラゴルマブ）である。ラベルまたは添付文書は、組成物を、選択した病態（例えば、がん、例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））の治療に用いることを示す。さらに、製品は、（ａ）組成物を内部に含む第１の容器を備えていてもよく、その場合、組成物は本発明の抗体を含み；及び（ｂ）組成物を内部に含む第２の容器を備えていてもよく、その場合、組成物はさらなる細胞傷害剤または他の治療薬を含む。本発明のこの例における製品は、特定の病態を治療するためにこの組成物を使用することができることを示す添付文書をさらに備えていてもよい。あるいは、またはさらに、製品は、注射用静菌水（ＢＷＦＩ）、リン酸緩衝食塩水、リンガー溶液、及びデキストロース溶液などの薬学的に許容される緩衝剤を含む第２の（または第３の）容器をさらに含み得る。製品は、さらに、他の緩衝液、希釈剤、フィルター、針、及びシリンジを含む、市販の、及びユーザの立場から望ましい他の物質を備えていてもよい。
【０４２８】
一例では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）、ならびに、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象に、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに約３０ｍｇ～約１２００ｍｇの固定用量で、及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を３週間ごとに約８０ｍｇ～約１６００ｍｇの固定用量で投与するための指示書を含む添付文書を備えたキットを提供する。いくつかの例では、添付文書は、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象に、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で、及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で投与するための指示書を含む。いくつかの例では、添付文書は、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは

転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患しており、ＰＤ－Ｌ１　ＴＰＳが１％以上かつ５０％未満であると判定されている対象に、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で、及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で投与するための指示書を含む。いくつかの例では、添付文書は、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患しており、ＰＤ－Ｌ１　ＴＰＳが５０％以上であると判定されている対象に、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で、及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で投与するための指示書を含む。いくつかの例では、添付文書は、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患しており、増感性ＥＧＦＲ遺伝子変異またはＡＬＫ遺伝子再構成がないと判定されている対象に、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で、及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で投与するための指示書を含む。いくつかの例では、添付文書は、ＮＳＣＬＣ（例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患しており、肺リンパ上皮腫様癌以外のＮＳＣＬＣのサブタイプに罹患していると判定されている対象に、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で、及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で投与するための指示書を含む。いくつかの例では、添付文書は、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患しており、（ａ）ＥＢＶ　ＩｇＧ及び／またはＥＢＮＡに関して陰性であるか、（ｂ）ＥＢＶ　ＩｇＧ及び／またはＥＢＮＡに関して陽性であり、ＥＢＶ　ＩｇＭ及びエプスタイン・バーウイルス粒子の両方に関して陰性であるか、または（ｃ）ＥＢＶ　ＩｇＧ、ＥＢＶ　ＩｇＭ、ＥＢＮＡ、及びエプスタイン・バーウイルス粒子に関して陰性であると判定されている対象に、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で、及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で投与するための指示書を含む。

【０４２９】

一例では、チラゴルマブ、アテゾリズマブ、ならびに、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象に、チラゴルマブを３週間ごとに約３０ｍｇ～約１２００ｍｇの固定用量で、及びアテゾリズマブを３週間ごとに約８０ｍｇ～約１６００ｍｇの固定用量で投与するための指示書を含む添付文書を備えたキットを提供する。いくつかの例では、添付文書は、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象に、チラゴルマブを３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で、及びアテゾリズマブを３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で投与するための指示書を含む。いくつかの例では、添付文書は、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患しており、ＰＤ－Ｌ１　ＴＰＳが１％以上かつ５０％未満であると判定されている対

象に、チラゴルマブを３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で、及びアテゾリズマブを３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で投与するための指示書を含む。いくつかの例では、添付文書は、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患しており、ＰＤ－Ｌ１　ＴＰＳが５０％以上であると判定されている対象に、チラゴルマブを３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で、及びアテゾリズマブを３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で投与するための指示書を含む。いくつかの例では、添付文書は、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患しており、増感性ＥＧＦＲ遺伝子変異またはＡＬＫ遺伝子再構成がないと判定されている対象に、チラゴルマブを３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で、及びアテゾリズマブを３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で投与するための指示書を含む。いくつかの例では、添付文書は、ＮＳＣＬＣ（例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患しており、肺リンパ上皮腫様癌以外のＮＳＣＬＣのサブタイプに罹患していると判定されている対象に、チラゴルマブを３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で、及びアテゾリズマブを３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で投与するための指示書を含む。いくつかの例では、添付文書は、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患しており、（ａ）ＥＢＶ　ＩｇＧ及び／またはＥＢＮＡに関して陰性であるか、（ｂ）ＥＢＶ　ＩｇＧ及び／またはＥＢＮＡに関して陽性であり、ＥＢＶ　ＩｇＭ及びエプスタイン・バーウイルス粒子の両方に関して陰性であるか、または（ｃ）ＥＢＶ　ＩｇＧ、ＥＢＶ　ＩｇＭ、ＥＢＮＡ、及びエプスタイン・バーウイルス粒子に関して陰性であると判定されている対象に、チラゴルマブを３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で、及びアテゾリズマブを３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で投与するための指示書を含む。

【０４３０】

いくつかの例では、キットは、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）、ならびに、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象に、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに約３０ｍｇ～約１２００ｍｇの固定用量で、及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を３週間ごとに約８０ｍｇ～約１６００ｍｇの固定用量で投与するための指示書を含む添付文書を備える。いくつかの例では、添付文書は、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象に、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で、及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で投与するための指示書を含む。いくつかの例では、添付文書は、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患しており、ＰＤ－Ｌ１　ＴＰＳが１％以上かつ５０％未満であると判定されている対象に、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で、及び抗ＰＤ－

Ｌ１アンタゴニスト抗体を３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で投与するための指示書を含む。いくつかの例では、添付文書は、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患しており、ＰＤ－Ｌ１　ＴＰＳが５０％以上であると判定されている対象に、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で、及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で投与するための指示書を含む。いくつかの例では、添付文書は、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患しており、増感性ＥＧＦＲ遺伝子変異またはＡＬＫ遺伝子再構成がないと判定されている対象に、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で、及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で投与するための指示書を含む。いくつかの例では、添付文書は、ＮＳＣＬＣ（例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患しており、肺リンパ上皮腫様癌以外のＮＳＣＬＣのサブタイプに罹患していると判定されている対象に、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で、及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で投与するための指示書を含む。いくつかの例では、添付文書は、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患しており、（ａ）ＥＢＶ　ＩｇＧ及び／またはＥＢＮＡに関して陰性であるか、（ｂ）ＥＢＶ　ＩｇＧ及び／またはＥＢＮＡに関して陽性であり、ＥＢＶ　ＩｇＭ及びエプスタイン・バーウイルス粒子の両方に関して陰性であるか、または（ｃ）ＥＢＶ　ＩｇＧ、ＥＢＶ　ＩｇＭ、ＥＢＮＡ、及びエプスタイン・バーウイルス粒子に関して陰性であると判定されている対象に、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で、及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で投与するための指示書を含む。

【０４３１】

いくつかの例では、キットは、チラゴルマブ、ならびに、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象に、チラゴルマブを３週間ごとに約３０ｍｇ～約１２００ｍｇの固定用量で、及びアテゾリズマブを３週間ごとに約８０ｍｇ～約１６００ｍｇの固定用量で投与するための指示書を含む添付文書を備える。いくつかの例では、添付文書は、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象に、チラゴルマブを３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で、及びアテゾリズマブを３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で投与するための指示書を含む。いくつかの例では、添付文書は、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患しており、ＰＤ－Ｌ１　ＴＰＳが１％以上かつ５０％未満であると判定されている対象に、チラゴルマブを３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で、及びアテゾリズマブを３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で投与するための指示書を含む。いくつかの例では、添付文書は、

がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患しており、ＰＤ－Ｌ１　ＴＰＳが５０％以上であると判定されている対象に、チラゴルマブを３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で、及びアテゾリズマブを３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で投与するための指示書を含む。いくつかの例では、添付文書は、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患しており、増感性ＥＧＦＲ遺伝子変異またはＡＬＫ遺伝子再構成がないと判定されている対象に、チラゴルマブを３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で、及びアテゾリズマブを３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で投与するための指示書を含む。いくつかの例では、添付文書は、ＮＳＣＬＣ（例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患しており、肺リンパ上皮腫様癌以外のＮＳＣＬＣのサブタイプに罹患していると判定されている対象に、チラゴルマブを３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で、及びアテゾリズマブを３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で投与するための指示書を含む。いくつかの例では、添付文書は、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患しており、（ａ）ＥＢＶ　ＩｇＧ及び／またはＥＢＮＡに関して陰性であるか、（ｂ）ＥＢＶ　ＩｇＧ及び／またはＥＢＮＡに関して陽性であり、ＥＢＶ　ＩｇＭ及びエプスタイン・バーウイルス粒子の両方に関して陰性であるか、または（ｃ）ＥＢＶ　ＩｇＧ、ＥＢＶ　ＩｇＭ、ＥＢＮＡ、及びエプスタイン・バーウイルス粒子に関して陰性であると判定されている対象に、チラゴルマブを３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で、及びを３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で投与するための指示書を含む。

【０４３２】

いくつかの例では、キットは、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）、ならびに、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象に、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を３週間ごとに約８０ｍｇ～約１６００ｍｇの固定用量で、及び抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに約３０ｍｇ～約１２００ｍｇの固定用量で投与するための指示書を含む添付文書を備える。いくつかの例では、添付文書は、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象に、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で、及び抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で投与するための指示書を含む。いくつかの例では、添付文書は、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患しており、ＰＤ－Ｌ１　ＴＰＳが１％以上かつ５０％未満であると判定されている対象に、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で、及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で投与するための指示書を含む。いくつかの例では、添付文書は、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、また

は再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患しており、ＰＤ－Ｌ１　ＴＰＳが５０％以上であると判定されている対象に、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で、及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で投与するための指示書を含む。いくつかの例では、添付文書は、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患しており、増感性ＥＧＦＲ遺伝子変異またはＡＬＫ遺伝子再構成がないと判定されている対象に、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で、及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で投与するための指示書を含む。いくつかの例では、添付文書は、ＮＳＣＬＣ（例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患しており、肺リンパ上皮腫様癌以外のＮＳＣＬＣのサブタイプに罹患していると判定されている対象に、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で、及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で投与するための指示書を含む。いくつかの例では、添付文書は、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患しており、（ａ）ＥＢＶ　ＩｇＧ及び／またはＥＢＮＡに関して陰性であるか、（ｂ）ＥＢＶ　ＩｇＧ及び／またはＥＢＮＡに関して陽性であり、ＥＢＶ　ＩｇＭ及びエプスタイン・バーウイルス粒子の両方に関して陰性であるか、または（ｃ）ＥＢＶ　ＩｇＧ、ＥＢＶ　ＩｇＭ、ＥＢＮＡ、及びエプスタイン・バーウイルス粒子に関して陰性であると判定されている対象に、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で、及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で投与するための指示書を含む。

【０４３３】

いくつかの例では、キットは、アテゾリズマブ、ならびに、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象に、アテゾリズマブを３週間ごとに約８０ｍｇ～約１６００ｍｇの固定用量で、及びチラゴルマブを３週間ごとに約３０ｍｇ～約１２００ｍｇの固定用量で投与するための指示書を含む添付文書を備える。いくつかの例では、添付文書は、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している対象に、アテゾリズマブを３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で、及びチラゴルマブを３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で投与するための指示書を含む。いくつかの例では、添付文書は、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患しており、ＰＤ－Ｌ１　ＴＰＳが１％以上かつ５０％未満であると判定されている対象に、チラゴルマブを３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で、及びアテゾリズマブを３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で投与するための指示書を含む。いくつかの例では、添付文書は、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患しており、ＰＤ－Ｌ１　ＴＰＳが５０％以上であると判定されている対象に、チラゴ

ルマブを３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で、及びアテゾリズマブを３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で投与するための指示書を含む。いくつかの例では、添付文書は、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患しており、増感性ＥＧＦＲ遺伝子変異またはＡＬＫ遺伝子再構成がないと判定されている対象に、チラゴルマブを３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で、及びアテゾリズマブを３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で投与するための指示書を含む。いくつかの例では、添付文書は、ＮＳＣＬＣ（例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患しており、肺リンパ上皮腫様癌以外のＮＳＣＬＣのサブタイプに罹患していると判定されている対象に、チラゴルマブを３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で、及びアテゾリズマブを３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で投与するための指示書を含む。いくつかの例では、添付文書は、がん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患しており、（ａ）ＥＢＶ　ＩｇＧ及び／またはＥＢＮＡに関して陰性であるか、（ｂ）ＥＢＶ　ＩｇＧ及び／またはＥＢＮＡに関して陽性であり、ＥＢＶ　ＩｇＭ及びエプスタイン・バーウイルス粒子の両方に関して陰性であるか、または（ｃ）ＥＢＶ　ＩｇＧ、ＥＢＶ　ＩｇＭ、ＥＢＮＡ、及びエプスタイン・バーウイルス粒子に関して陰性であると判定されている対象に、チラゴルマブを３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で、及びアテゾリズマブを３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で投与するための指示書を含む。

【０４３４】

関連する例では、本発明は、本発明の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（例えば、アテゾリズマブ）、ならびに、本明細書に開示の方法のいずれかに従って対象におけるがん（例えば、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））を治療するために抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニストを使用するための指示書を含む添付文書を備えたキットを特徴とする。上記の例のいずれかにおいて、対象は、例えば、ヒトであってもよい。本明細書に記載の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体のいずれかがキットに含まれてもよいことが具体的に企図される。

【実施例】

【０４３５】

以下は、本発明の方法の実施例である。上記で示した一般的な説明を考慮して、様々な他の実施形態が実践され得ることが理解される。

【０４３６】

実施例１．肺癌患者における抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体と併用する抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体の有効性

肺癌（例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば、扁平上皮もしくは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、例えば、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣ）、または再発性もしくは転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、ＩＶ期ＮＳＣＬＣ））に罹患している患者における、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体（アテゾリズマブ）と併用した抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴ抗体、例えばチラゴルマブ）による治療の有効性及び安全性を、アテゾリズマブと併用したプラセボと比較して評価するために、患者を、第ＩＩ相国際多施設無作為化盲検プラセボ対照試験に登録する。適格となるには、患者は、（ｉ）以前に局所進行切除不能または転移性ＮＳＣＬＣの治療

を受けたことがなく、（ｉｉ）米国東海岸がん臨床試験グループ（ＥＣＯＧ）パフォーマンスステータス（ＰＳ）が０または１であり、（ｉｉｉ）ＰＤ－Ｌ１選択された腫瘍（例えば、腫瘍のＰＤ－Ｌ１発現が、ＰＤ－Ｌ１　ＩＨＣ　２２Ｃ３　ｐｈａｒｍＤｘアッセイによる測定で、腫瘍細胞陽性率（ＴＰＳ）１％以上）、（ｉｖ）上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）、または未分化リンパ腫キナーゼ（ＡＬＫ）遺伝子変異を有さず、（ｖ）ＮＳＣＬＣの肺リンパ上皮腫様癌サブタイプに罹患しておらず、及び（ｖｉ）活動性エプスタイン・バーウイルス（ＥＢＶ）感染症または既知のもしくは疑われる慢性活動性ＥＢＶ感染症に罹患していてはならない。

【０４３７】

患者が、ＥＢＶ　ＩｇＧに関して陽性の血清学を有し、及び／またはエプスタイン・バー核抗原（ＥＢＮＡ）に関して陽性である場合、適格性の検討にはＥＢＶ　ＩｇＭ検査及び／またはＥＢＶ　ＰＣＲが必要である。患者が、ＥＢＶ　ＩｇＧに関して陽性の血清学を有し、及び／またはＥＢＮＡに関して陽性である場合、患者は、ＥＢＶ　ＩｇＭに関して陰性及び／またはＥＢＶ　ＰＣＲで陰性でなければならない。その後全身性炎症反応症候群などの急性炎症事象を経験する患者に対し、試験治療を受けている間に、追加のＥＢＶ血清検査を実施する。

【０４３８】

以下で詳細に記載するように、臨床試験は単一相からなる。

【０４３９】

無作為化

この試験では、１２０名の患者を登録し、２つの治療群に１：１の比率（実験群及び対照群）で無作為化する。実験群では、患者に、アテゾリズマブと併用して抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴ抗体、例えばチラゴルマブ）を投与する。対照群では、患者に、アテゾリズマブと併用してプラセボを投与する。無作為化は、ＰＤ－Ｌ１　ＩＨＣ　２２Ｃ３　ｐｈａｒｍＤｘアッセイの結果（例えば、ＴＰＳ１～４９％とＴＰＳ５０％）、ＮＳＣＬＣの組織診（例えば、非扁平上皮と扁平上皮）、及び患者のタバコ使用歴（例えば、有りまたは無し）に基づいて層別化する。これらの層別因子は、ＮＳＣＬＣ患者の重要な予後因子として同定されている。これらの因子による前向き層別化により、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体以外の原因による２つの治療群の差異が最小化される。

【０４４０】

試験治療用量及び投与

治療中、患者に、６００ｍｇの固定用量の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴ抗体、例えば、チラゴルマブ）またはプラセボ（平均体重ベースの用量７．５ｍｇ／ｋｇに相当）を、３週間ごと（ｑ３ｗ）（２１±３日）に静脈内注入により投与する。抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）またはプラセボは、２１日間の各投薬サイクルの１日目に投与する。アテゾリズマブは、３週間ごと（２１±３日）に１２００ｍｇの用量（平均体重ベースの用量１５ｍｇ／ｋｇに相当）で、静脈内注入により投与する。アテゾリズマブの用量は固定とし、体重によらない。アテゾリズマブは、２１日間の各投薬サイクルの１日目に投与する。

【０４４１】

試験の１つの実験では、投与日に、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴ抗体、例えば、チラゴルマブ）またはプラセボを、アテゾリズマブの前に投与し、観察期間を介在させる。抗ＴＩＧＩＴ抗体またはプラセボを最初に注入する前に、注入開始前の６０分以内に患者のバイタルサイン（例えば、脈拍数、呼吸数、血圧、及び体温）を記録する。抗ＴＩＧＩＴ抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）またはプラセボの最初の注入を、６０（±１０）分間にわたって投与する。この間、患者のバイタルサイン（脈拍数、呼吸数、血圧、及び体温）を、１５分間隔で記録する。注入後、患者を６０分間観察し、その間、上

記のようにバイタルサインをモニタリングする。アテゾリズマブの最初の注入を、６０（±１５）分間にわたって行う。この間、患者のバイタルサインを、１５分間隔で記録する。注入後、患者を６０分間観察し、その間、上記のようにバイタルサインをモニタリングする。抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴ抗体、例えば、チラゴルマブ）、プラセボ、またはアテゾリズマブの初回注入時に、注入に関連する有害事象が発生しない場合、その後の注入を、３０（±１０）分間にわたって行う。さらに、注入後の観察期間を３０分間に短縮してもよい。バイタルサインの注入前の記録は、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴ抗体、例えば、チラゴルマブ）またはプラセボの注入開始前の６０分以内に記録し続ける。

【０４４２】

試験の別の実験では、投与日に、アテゾリズマブを、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴ抗体、例えば、チラゴルマブ）またはプラセボの前に投与し、観察期間を介在させる。アテゾリズマブを最初に注入する前に、注入開始前の６０分以内に患者のバイタルサイン（例えば、脈拍数、呼吸数、血圧、及び体温）を記録する。アテゾリズマブの最初の注入を、６０（±１５）分間にわたって行う。この間、患者のバイタルサイン（脈拍数、呼吸数、血圧、及び体温）を、１５分間隔で記録する。注入後、患者を６０分間観察し、その間、上記のようにバイタルサインをモニタリングする。抗ＴＩＧＩＴ抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）またはプラセボを、６０（±１０）分間にわたって投与する。この間、患者のバイタルサインを、１５分間隔で記録する。注入後、患者を６０分間観察し、その間、上記のようにバイタルサインをモニタリングする。アテゾリズマブ、プラセボ、または抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴ抗体、例えば、チラゴルマブ）の初回注入時に、注入に関連する有害事象が発生しない場合、その後の注入を、３０（±１０）分間にわたって行う。さらに、注入後の観察期間を３０分間に短縮してもよい。バイタルサインの注入前の記録は、アテゾリズマブの注入開始前の３０分以内に記録し続ける。

【０４４３】

治療は、臨床的有用性の欠如、Ｘ線写真データ、生検結果、及び臨床状態の統合評価後の疾患の進行に起因する症状の悪化、パフォーマンスステータスの低下、試験治療に関連する耐え難い毒性、またはプロトコールで承認された治療では管理できないクリティカルな部位での腫瘍の進行に至るまで継続する。

【０４４４】

併用療法

特定の併用療法を許可する。併用療法には、プロトコールで指定された試験治療に加えて、試験治療開始の７日前から治療中止の訪問時までに、患者が使用する任意の医薬品（例えば、処方薬、市販薬、ワクチン、生薬またはホメオパシー薬剤、栄養補助食品）が含まれる。患者は、試験中に以下の併用療法を使用することが許可される。

【０４４５】

全身性コルチコステロイド及び他の免疫調節薬は、理論的には、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び／またはアテゾリズマブによる治療の潜在的な有益な免疫学的効果を減弱させる可能性があるが、管理ガイドラインに沿って治療に当たる担当医の裁量で投与すべきである。アテゾリズマブ、抗ＴＩＧＩＴ抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴ抗体、例えば、チラゴルマブ）、またはプラセボの初回注入では、前投薬は許可されない。患者が、以前のアテゾリズマブ、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴ抗体、例えば、チラゴルマブ）、またはプラセボの注入時に、注入に伴う反応（ＩＲＲ）を経験していた場合は、医療モニターとの相談後、治療に当たる担当医の裁量で、抗ヒスタミン薬の前投薬及び／または解熱剤をサイクル≧２で投与してもよい。起立性低血圧症または副腎皮質機能不全症に罹患している患者に対する、吸入コルチコステロイド及びミネラルコルチコイド（例えば、フルドロコルチゾン）の使用もまた、許可される。副腎不全症に対する、生理学的用量のコルチコステロイドは許可される。

【０４４６】
腎機能に異常のある患者は、他のより一般的な病因（例えば、腎前性及び腎後性の原因、ならびにＮＳＡＩＤを含む併用薬）について評価し、治療すべきである。確定診断と適切な治療を決定するには、腎生検が必要になる場合がある。代替の病因が同定されていない腎炎の徴候及び症状を呈する患者は、事象の重症度に応じて評価及び治療すべきである。患者がグレード１の腎事象を呈する場合、腎機能（例えば、クレアチニンレベル）をモニタリングし、正常範囲内及び／またはベースライン値に回復させる一方で、試験治療を継続してもよい。グレード２の事象が発生した患者は、試験治療を最大１２週間差し控え、症状が解消するまでコルチコステロイドで治療すべきである。患者は、少なくとも１か月にわたるコルチコステロイドの漸減期間の後、等価用量≦１０ｍｇ／日の経口プレドニゾンの試験治療を再開してもよい。グレード３またはグレード４の腎事象を経験する患者は、抗ＴＩＧＩＴ抗体（例えば、チラゴルマブ）／プラセボ及びアテゾリズマブによる治療を永久に中止し、コルチコステロイド及び／または免疫抑制剤で治療すべきである。

【０４４７】
食欲刺激剤として投与するメゲストロールは、患者が試験に登録している期間は許容される。経口避妊薬、ホルモン補充療法、予防的もしくは治療的抗凝固療法（例えば、安定用量レベルでの低分子量ヘパリンもしくはワルファリン）、または非悪性の適応症のための他の維持療法を使用する患者は、その使用を継続すべきである。カンナビノイドは、現地の規制に従って取得する場合、及び試験登録前に患者管理の確立された部分である場合にのみ許可される。

【０４４８】
特定の形態の放射線療法は、患者がベネフィットを得ている場合（例えば、既知の骨転移の治療）、及び腫瘍標的病変の評価を損なうことがなければ、疼痛緩和のために考慮してもよい。さらに、緩和的放射線療法の実施中、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴ抗体、例えば、チラゴルマブ）またはプラセボ及びアテゾリズマブ治療を継続することができる。３つ以下の病変を制御するために局所療法（例えば、手術、定位放射線手術、放射線療法、ラジオ波焼灼療法）を必要とする混合反応を経験している患者は、治験責任医師の裁量で、及び医療モニターとの相談後に、試験治療を継続する資格がある。その後の腫瘍評価では、固形腫瘍（ＲＥＣＩＳＴ）ｖ１．１の奏効評価基準に従って、またはｉｍｍｕｎｅ－ｍｏｄｉｆｉｅｄ ＲＥＣＩＳＴ（ｉｍＲＥＣＩＳＴ）基準（例えば、その全体が参照により本明細書に援用されるＨｏｄｉ ｅｔａｌ． Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｏｎｃｏｌ． ｅ－ｐｕｂ，Ｊａｎｕａｒｙ １７，２０１８を参照のこと）に従って、総合奏効率を適切に決定する際に、局所治療を考慮する必要がある場合がある。

【０４４９】
登録前にデノスマブの投与を受けている患者は、スクリーニング中及び試験薬で積極的に治療中は、代わりにビスホスホネート療法を（その意思があり適格であれば）継続する。潜在的な免疫調節特性のため、ビスホスホネートの開始は試験の治療段階中は推奨されないが、そのような治療の開始は、試験治療の中断をもたらすべきではない。

【０４５０】
いくつかの例では、抗ヒスタミン剤、解熱剤、及び／または鎮痛剤による前投薬は、治験責任医師の裁量で、２回目以降の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴ抗体、例えば、チラゴルマブ）またはプラセボ及びアテゾリズマブ注入に対してのみ行う。一般的に、治験担当医師は、臨床的に必要であれば、現地の標準慣行に従って、支持療法により患者ケアを管理することができる。注入に伴う症状を経験する患者は、現地の標準慣行に従って、アセトアミノフェン、イブプロフェン、ジフェンヒドラミン、及び／またはＨ２受容体アンタゴニスト（例えば、ファモチジン、シメチジン）、または同等の医薬品を用いて、対症的に治療され得る。呼吸困難、低血圧症、喘鳴、気管支痙攣、頻脈、酸素飽和度低下、または呼吸促拍によって現れる重度の注入関連事象は、臨床的に必要であれば、支持療法（例えば、酸素補充及びβ$_2$アドレナリン作用性

アゴニスト）によって管理すべきである。
【０４５１】
有効性の評価項目
無作為化されたすべての患者の間で、合計でおよそ８０の無増悪生存（ＰＦＳ）事象が生じた場合に、主要有効性解析及び副次有効性解析を実施する。
【０４５２】
アテゾリズマブと併用するプラセボと比較した、アテゾリズマブと併用する抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴ抗体、例えば、チラゴルマブ）の有効性を評価するために、奏効率（ＯＲＲ）を主要評価項目として測定し、その場合、ＯＲＲは、４週間以上間隔をあけて２回連続して完全奏効（ＣＲ）または部分奏効（ＰＲ）（ＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１に従って治験責任医師が判定）を経験した患者の割合として定義される。２つの試験群間のＯＲＲの差異を、９０％信頼区間（ＣＩ）のＰＦＳハザード比（ＨＲ）とともに推定する。２つの治療群間のＯＲＲを、Ｍａｎｔｅｌ－Ｈａｅｎｓｚｅｌ検定を使用して、５％の両側有意水準で比較し、試験の層別化因子（すなわち、ＰＤ－Ｌ１　ＩＨＣ　２２Ｃ３　ｐｈａｒｍＤｘアッセイの結果（例えば、ＴＰＳ１～４９％とＴＰＳ５０％）、ＮＳＣＬＣの組織診（例えば、非扁平上皮と扁平上皮）、及び患者のタバコ使用歴（例えば、有りまたは無し）に基づいて層別化する。追加の主要有効性評価項目には、無増悪生存期間（ＰＦＳ）がさらに含まれ、これは無作為化から最初に記録された疾患の進行または死亡の日付のいずれか早い方までの時間として定義される。層別化されたＣｏｘ比例ハザードモデルを使用して、ＨＲとその９０％ＣＩを推定する。治療群間のＰＦＳを、両側層別対数順位検定を使用して比較する。カプランマイヤー法を用いて各治療群のＰＦＳ曲線及びＰＦＳ中央値を推定する。
【０４５３】
副次有効性評価項目には、奏効率が最初に記録されてから疾患の進行（ＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１に従って治験責任医師が判定）に至るまでの時間として定義される奏効期間（ＤＯＲ）、もしくは任意の原因による死亡のうちのいずれか早い方、または全生存期間（ＯＳ）（すなわち、無作為化から何らかの原因で死亡に至るまでの時間）が含まれ得る。層別Ｃｏｘ比例ハザードモデルを使用して、ＨＲとその９０％ＣＩを推定する。治療群間のＯＳを、両側層別対数順位検定を使用して比較する。カプランマイヤー法を用いて各治療群のＯＳ曲線及びＯＳ中央値を推定する。
【０４５４】
追加の探索的有効性評価項目には、ｉｍｍｕｎｅ－ｍｏｄｉｆｉｅｄ　ＲＥＣＩＳＴ（ｉｍＲＥＣＩＳＴ）基準に従って、ＯＲＲ、ＤＯＲ、及びＰＦＳを評価することがさらに含まれ得（例えば、その全体が参照により本明細書に援用されるＨｏｄｉ　ｅｔ　ａｌ．Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｏｎｃｏｌ．　ｅ－ｐｕｂ，Ｊａｎｕａｒｙ　１７，２０１８を参照のこと）、これは、ＣＴＬＡ－４阻害剤イピリムマブで治療したメラノーマ患者で観察された腫瘍変化パターンを説明するために元々設計された免疫関連応答基準の主要な原則に基づいている（例えば、その全体が参照により本明細書に援用されるＷｏｌｃｈｏｋ　ｅｔ　ａｌ．Ｃｌｉｎ．Ｃａｎ．Ｒｅｓ．１５（２３）：７４１２－２０，２００９を参照のこと）。
【０４５５】
アテゾリズマブと併用したプラセボと比較した、アテゾリズマブと併用した抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴ抗体、例えば、チラゴルマブ）の安全性と忍容性を評価するために、有害事象の発生率、性質、及び重症度（ＡＥ）（例えば、米国国立がん研究所の有害事象の共通用語基準バージョン４．０（ＮＣＩ　ＣＴＣＡＥ　ｖ４．０）に従って等級付けしたＡＥ）を測定する。さらに、アテゾリズマブと併用したプラセボと比較した、アテゾリズマブと併用した抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴ抗体、例えば、チラゴルマブ）の投与中及び投与後のベースラインからのバイタルサイン、身体所見、及び臨床検査結果の臨床的に有意な変化もまた、評価項目として測定する。さらなる有効性評価項目には、肺癌（ＳＩＬＣ）スケール（例えば、咳、呼吸困難及び胸痛における悪化までの時間（ＴＴＤ））

の症状によって評価される、健康関連の生活の質（ＨＲＱｏＬ）の変化、欧州がん研究・治療機構（ＥＯＲＴＣ）の生活の質に関する質問票Ｃ３０（ＱＬＣ－Ｃ－３０）（例えば、ＨＲＱｏＬのベースラインからの平均変化と、全般的健康、身体機能、及び役割機能スケールで測定される日常機能）、及び健康経済モデリングのためのＥｕｒｏＱｏｌの５水準で表現する５項目法（ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ）質問票（例えば、効用値の取得）、及び／またはアテゾリズマブと併用した抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴ抗体、例えば、チラゴルマブ）またはアテゾリズマブと併用したプラセボの忍容性が含まれ得る。

【０４５６】

バイオマーカー

無作為化試験におけるすべての患者の探索的バイオマーカー評価のために、保存された腫瘍組織、ならびに血清、血漿、全血、及び糞便を含む患者試料を採取する。ＰＤ－Ｌ１状態の評価に加えて、抵抗性、疾患の進行、及び抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴ抗体、例えば、チラゴルマブ）及び／またはアテゾリズマブの臨床的有用性に関連するバイオマーカーを分析する。例えば、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴ抗体、例えば、チラゴルマブ）及び／またはアテゾリズマブの臨床的有用性及び安全性に関連する潜在的な予測及び予後バイオマーカーを分析する。

【０４５７】

ベースラインで採取した腫瘍組織と血液試料（及び、治験責任医師が臨床的に実行可能と判断した場合、疾患の進行時に採取した腫瘍組織）を用いて、試験治療への応答を予測するための全エクソーム解析（ＷＥＳ）及び／または次世代シーケンシング（ＮＧＳ）によって体細胞変異を同定することができ、その変異は、より重篤な疾患状態への進行に関連しているか、試験治療への抵抗性の獲得に関連しているか、有害事象の発症に対する感受性に関連しているか、または疾患生物学の知識と理解を高め得る。

【０４５８】

バイオマーカーには、腫瘍組織でのＰＤ－Ｌ１及びＴＩＧＩＴ発現、ならびにＷＧＳ及び／またはＮＧＳにより同定される、腫瘍組織由来及び／または血液中の循環腫瘍ＤＮＡ由来の生殖細胞系列変異及び体細胞系列変異（突然変異荷重、ＭＳＩ、及びＭＭＲ欠損を含むが、これらに限定されない）、ならびに血漿由来サイトカインが含まれ得るが、これらに限定されない。

【０４５９】

主要患者集団におけるＯＲＲ、ＰＦＳ、ＤＯＲ、及び／またはＯＳに対するＰＤ－Ｌ１／ＰＤ－１経路の効果を評価するために、有効性、安全性、ＰＫ、免疫原性、及び患者報告アウトカム（ＰＲＯ）に対する、タンパク質、ＲＮＡ、ＤＮＡ、腫瘍変異量、及び腫瘍組織及び／または血液におけるその他の探索的バイオマーカーの間の関係性を評価してもよい。さらに、主要集団におけるＯＲＲ、ＰＦＳ、ＤＯＲ、及び／またはＯＳに対するＴＩＧＩＴ経路の影響を評価するために、タンパク質及び／またはＲＮＡ発現により規定されるように、腫瘍がＴＩＧＩＴを発現している患者集団において、ＯＲＲ、ＤＯＲ、ＰＦＳ、及びＯＳを評価してもよい。

【０４６０】

これらのマーカー（例えば、ＴＩＧＩＴ　ＩＨＣ状態）と試験治療効果との関連を理解するために、探索的バイオマーカー分析を実施してもよい。ＩＨＣ及び／またはＲＮＡ分析によって判定されるように、腫瘍が高度にＴＩＧＩＴを発現している患者の集団において、有効性アウトカムを探索してもよい。ＷＧＳデータの探索的分析を、この試験に関して実施し、他の試験データと合わせて探索して、疾患の病理生物学に対する研究者の理解を深め、新規治療アプローチの開発を導いてもよい。

【０４６１】

免疫原性分析

抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴ抗体、例え

ば、チラゴルマブ）及びアテゾリズマブに対する免疫応答を評価するために、治療により出現する抗薬物抗体（ＡＤＡ）の発生率、ならびに安全性、有効性、及び薬物動態（ＰＫ）に対するそれらの潜在的影響を評価する（受けた治療に従って評価をグループ化する）。

【０４６２】

薬物動態分析

アテゾリズマブと併用投与する場合の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書に開示の抗ＴＩＧＩＴ抗体、例えば、チラゴルマブ）の薬物動態を特徴決定するために、異なる時点において、対象由来の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体の血清濃度を測定する。さらに、アテゾリズマブを抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、チラゴルマブ）と併用投与した場合、またはプラセボと併用投与した場合のアテゾリズマブの薬物動態を特徴決定するために、試験中の異なる時点において、アテゾリズマブの血漿濃度を対象から取得する。ＰＫ分析は、記述統計量を使用して報告し、及び要約する。

【０４６３】

ＩＸ．他の実施形態

本明細書中に記載する技術のいくつかの実施形態は、以下のナンバリングした実施形態のいずれかに従って定義され得る：

【０４６４】

１．肺癌に罹患している対象の治療方法であって、前記方法が、１回以上の投薬サイクルで、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに約３０ｍｇ～約１２００ｍｇの固定用量で、及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を３週間ごとに約８０ｍｇ～約１６００ｍｇの固定用量で前記対象に投与することを含む、前記治療方法。

【０４６５】

２．前記方法が、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに約３０ｍｇ～約６００ｍｇの固定用量で前記対象に投与することを含む、実施形態１に記載の方法。

【０４６６】

３．前記方法が、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で前記対象に投与することを含む、実施形態１または２に記載の方法。

【０４６７】

４．前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体が、以下の超可変領域（ＨＶＲ）：

ＳＮＳＡＡＷＮのアミノ酸配列（配列番号１）を有するＨＶＲ－Ｈ１配列；

ＫＴＹＹＲＦＫＷＹＳＤＹＡＶＳＶＫＧのアミノ酸配列（配列番号２）を有するＨＶＲ－Ｈ２配列；

ＥＳＴＴＹＤＬＬＡＧＰＦＤＹのアミノ酸配列（配列番号３）を有するＨＶＲ－Ｈ３配列；

ＫＳＳＱＴＶＬＹＳＳＮＮＫＫＹＬＡのアミノ酸配列（配列番号４）を有するＨＶＲ－Ｌ１配列；

ＷＡＳＴＲＥＳのアミノ酸配列（配列番号５）を有するＨＶＲ－Ｌ２配列；及び

ＱＱＹＹＳＴＰＦＴのアミノ酸配列（配列番号６）を有するＨＶＲ－Ｌ３配列

を含む、実施形態１～３のいずれか一項に記載の方法。

【０４６８】

５．前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体が、以下の軽鎖可変領域のフレームワーク領域（ＦＲ）：

ＤＩＶＭＴＱＳＰＤＳＬＡＶＳＬＧＥＲＡＴＩＮＣのアミノ酸配列（配列番号７）を有するＦＲ－Ｌ１；

ＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＮＬＬＩＹのアミノ酸配列（配列番号８）を有するＦＲ－Ｌ２；

ＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＡＥＤＶＡＶＹＹＣのアミノ酸配列（配列番号９）を有するＦＲ－Ｌ３；及び

ＦＧＰＧＴＫＶＥＩＫのアミノ酸配列（配列番号１０）を有するＦＲ－Ｌ４

を含む、実施形態１～４のいずれか一項に記載の方法。

【０４６９】

６．前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体が、以下の重鎖可変領域のＦＲ：
X_1ＶＱＬＱＱＳＧＰＧＬＶＫＰＳＱＴＬＳＬＴＣＡＩＳＧＤＳＶＳ（配列番号１１）のアミノ酸配列を有するＦＲ－Ｈ１（式中、X_1が、ＱまたはＥである）；
ＷＩＲＱＳＰＳＲＧＬＥＷＬＧのアミノ酸配列（配列番号１２）を有するＦＲ－Ｈ２；
ＲＩＴＩＮＰＤＴＳＫＮＱＦＳＬＱＬＮＳＶＴＰＥＤＴＡＶＦＹＣＴＲのアミノ酸配列（配列番号１３）を有するＦＲ－Ｈ３；及び
ＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳのアミノ酸配列（配列番号１４）を有するＦＲ－Ｈ４
を含む、実施形態１～５のいずれか一項に記載の方法。

【０４７０】

７．式中、X_1がＱである、実施形態６に記載の方法。

【０４７１】

８．式中、X_1がＥである、実施形態６に記載の方法。

【０４７２】

９．前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体が：
（ａ）配列番号１７もしくは１８のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変（ＶＨ）ドメイン；
（ｂ）配列番号１９のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変（ＶＬ）ドメイン；または
（ｃ）（ａ）のＶＨドメイン及び（ｂ）のＶＬドメイン
を含む、実施形態１～８のいずれか一項に記載の方法。

【０４７３】

１０．前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体が：
配列番号１７または１８のアミノ酸配列を有するＶＨドメイン；及び
配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＬドメイン
を含む、実施形態１～９のいずれか一項に記載の方法。

【０４７４】

１１．前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体がモノクローナル抗体である、実施形態１～１０のいずれか一項に記載の方法。

【０４７５】

１２．前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体がヒト抗体である、実施形態１～１１のいずれか一項に記載の方法。

【０４７６】

１３．前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体が全長抗体である、実施形態１～１２のいずれか一項に記載の方法。

【０４７７】

１４．前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体がチラゴルマブである、実施形態１～６及び８～１３のいずれか一項に記載の方法。

【０４７８】

１５．前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体が、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆａｂ’－ＳＨ、Ｆｖ、単鎖可変フラグメント（ｓｃＦｖ）、及び$(Fab')_2$フラグメントからなる群から選択される、ＴＩＧＩＴに結合する抗体断片である、実施形態１～１２のいずれか一項に記載の方法。

【０４７９】

１６．前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体がＩｇＧクラス抗体である、実施形態１～１５のいずれか一項に記載の方法。

【０４８０】

１７．前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体がＩｇＧ１サブクラス抗体である、実施形態１～１６のいずれか一項に記載の方法。

【０４８１】

１８．前記方法が、抗ＰＤ－Ｌ１抗体を３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で前記

対象に投与することを含む、実施形態１～１７のいずれか一項に記載の方法。
【０４８２】
１９．前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体が、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）、ＹＷ２４３．５５．Ｓ７０、ＭＳＢ００１０７１８Ｃ、ＭＤＸ－１１０５、またはＭＥＤＩ４７３６である、実施形態１～１８のいずれか一項に記載の方法。
【０４８３】
２０．前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体がアテゾリズマブである、実施形態１～１９のいずれか一項に記載の方法。
【０４８４】
２１．前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体が、以下のＨＶＲ：
ＧＦＴＦＳＤＳＷＩＨのアミノ酸配列（配列番号２０）を有するＨＶＲ－Ｈ１配列；
ＡＷＩＳＰＹＧＧＳＴＹＹＡＤＳＶＫＧのアミノ酸配列（配列番号２１）を有するＨＶＲ－Ｈ２配列；
ＲＨＷＰＧＧＦＤＹのアミノ酸配列（配列番号２２）を有するＨＶＲ－Ｈ３配列；
ＲＡＳＱＤＶＳＴＡＶＡのアミノ酸配列（配列番号２３）を有するＨＶＲ－Ｌ１配列；
ＳＡＳＦＬＹＳのアミノ酸配列（配列番号２４）を有するＨＶＲ－Ｌ２配列；及び
ＱＱＹＬＹＨＰＡＴのアミノ酸配列（配列番号２５）を有するＨＶＲ－Ｌ３配列
を含む、実施形態１～２０のいずれか一項に記載の方法。
【０４８５】
２２．前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体が：
（ａ）配列番号２６のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変（ＶＨ）ドメイン；
（ｂ）配列番号２７のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変（ＶＬ）ドメイン；または
（ｃ）（ａ）のＶＨドメイン及び（ｂ）のＶＬドメイン
を含む、実施形態１～２１のいずれか一項に記載の方法。
【０４８６】
２３．前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体が：
配列番号２６のアミノ酸配列を有するＶＨドメイン；及び
配列番号２７のアミノ酸配列を有するＶＬドメイン
を含む、実施形態１～２２のいずれか一項に記載の方法。
【０４８７】
２４．前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体がモノクローナル抗体である、実施形態１～２３のいずれか一項に記載の方法。
【０４８８】
２５．前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体がヒト化抗体である、実施形態１～２４のいずれか一項に記載の方法。
【０４８９】
２６．前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体が全長抗体である、実施形態１～２５のいずれか一項に記載の方法。
【０４９０】
２７．前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体が、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆａｂ’－ＳＨ、Ｆｖ、単鎖可変フラグメント（ｓｃＦｖ）、及び$(Fab')_2$フラグメントからなる群から選択される、ＰＤ－Ｌ１に結合する抗体断片である、実施形態１～２５のいずれか一項に記載の方法。
【０４９１】
２８．前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体がＩｇＧクラス抗体である、実施形態１～２７のいずれか一項に記載の方法。
【０４９２】
２９．前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体がＩｇＧ１サブクラス抗体である、実施形

態１～２８のいずれか一項に記載の方法。
【０４９３】
３０．前記方法が、前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で、及び前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で前記対象に投与することを含む、実施形態１～２９のいずれか一項に記載の方法。
【０４９４】
３１．前記１回以上の投薬サイクルのそれぞれの長さが２１日間である、実施形態１～３０のいずれか一項に記載の方法。
【０４９５】
３２．前記方法が、前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を、前記１回以上の投薬サイクルのそれぞれの約１日目に前記対象に投与することを含む、実施形態１～３１のいずれか一項に記載の方法。
【０４９６】
３３．前記方法が、前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を、前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体の前に、前記対象に投与することを含む、実施形態１～３２のいずれか一項に記載の方法。
【０４９７】
３４．前記方法が、前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体の投与後の第１の観察期間及び前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体の投与後の第２の観察期間を含む、実施形態１～３３のいずれか一項に記載の方法。
【０４９８】
３５．前記第１の観察期間及び前記第２の観察期間の長さがそれぞれ、約３０分間～約６０分間である、実施形態３４に記載の方法。
【０４９９】
３６．前記方法が、前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を、前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体の前に、前記対象に投与することを含む、実施形態１～３２のいずれか一項に記載の方法。
【０５００】
３７．前記方法が、前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体の投与後の第１の観察期間及び前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体の投与後の第２の観察期間を含む、実施形態１～３２及び３６のいずれか一項に記載の方法。
【０５０１】
３８．前記第１の観察期間及び前記第２の観察期間の長さがそれぞれ、約３０分間～約６０分間である、実施形態３７に記載の方法。
【０５０２】
３９．前記方法が、前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を、前記対象に同時に投与することを含む、実施形態１～３２のいずれか一項に記載の方法。
【０５０３】
４０．前記方法が、前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を、前記対象に静脈内投与することを含む、実施形態１～３９のいずれか一項に記載の方法。
【０５０４】
４１．前記方法が、６０±１０分間にわたる静脈内注入によって前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を前記対象に投与することを含む、実施形態１～４０のいずれか一項に記載の方法。
【０５０５】
４２．前記方法が、６０±１５分間にわたる静脈内注入によって前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を前記対象に投与することを含む、実施形態１～４１のいずれか一項に記

載の方法。
【０５０６】
４３．前記対象から採取した腫瘍試料が、検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている、実施形態１～４２のいずれか一項に記載の方法。
【０５０７】
４４．前記検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルが、検出可能なＰＤ－Ｌ１タンパク質発現レベルである、実施形態４３に記載の方法。
【０５０８】
４５．前記検出可能なＰＤ－Ｌ１タンパク質発現レベルが、免疫組織化学（ＩＨＣ）アッセイによって測定されている、実施形態４４に記載の方法。
【０５０９】
４６．前記ＩＨＣアッセイにおいて、抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３、ＳＰ１４２、ＳＰ２６３、または２８－８を使用する、実施形態４５に記載の方法。
【０５１０】
４７．前記ＩＨＣアッセイにおいて、抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用する、実施形態４５または４６に記載の方法。
【０５１１】
４８．前記腫瘍試料が、１％以上の腫瘍細胞陽性率（ＴＰＳ）を有すると判定されている、実施形態４３～４７のいずれか一項に記載の方法。
【０５１２】
４９．前記ＴＰＳが、１％以上かつ５０％未満である、実施形態４８に記載の方法。
【０５１３】
５０．前記ＴＰＳが、５０％以上である、実施形態４８に記載の方法。
【０５１４】
５１．前記ＩＨＣアッセイにおいて、抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用する、実施形態４５または４６に記載の方法。
【０５１５】
５２．前記腫瘍試料が、前記腫瘍試料中の前記腫瘍細胞の１％以上において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている、実施形態４３～４６及び５１のいずれか一項に記載の方法。
【０５１６】
５３．前記腫瘍試料が、前記腫瘍試料中の前記腫瘍細胞の１％以上かつ５％未満において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている、実施形態４３～４６、５１、及び５２のいずれか一項に記載の方法。
【０５１７】
５４．前記腫瘍試料が、前記腫瘍試料中の前記腫瘍細胞の５％以上かつ５０％未満において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている、実施形態４３～４６、５１、及び５２のいずれか一項に記載の方法。
【０５１８】
５５．前記腫瘍試料が、前記腫瘍試料中の前記腫瘍細胞の５０％以上において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている、実施形態４３～４６、５１、及び５２のいずれか一項に記載の方法。
【０５１９】
５６．前記腫瘍試料が、前記腫瘍試料の１％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている、実施形態４３～４６及び５１～５５のいずれか一項に記載の方法。
【０５２０】
５７．前記腫瘍試料が、前記腫瘍試料の１％以上かつ５％未満を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている、実施形態４３～４６及び５１～５６のいずれか一項に記載の方法。

【０５２１】
５８．前記腫瘍試料が、前記腫瘍試料の５％以上かつ１０％未満を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている、実施形態４３～４６及び５１～５６のいずれか一項に記載の方法。
【０５２２】
５９．前記腫瘍試料が、前記腫瘍試料の１０％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている、実施形態４３～４６及び５１～５６のいずれか一項に記載の方法。
【０５２３】
６０．前記検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルが、検出可能なＰＤ－Ｌ１核酸発現レベルである、実施形態４３に記載の方法。
【０５２４】
６１．前記検出可能なＰＤ－Ｌ１核酸発現レベルが、ＲＮＡ－ｓｅｑ、ＲＴ－ｑＰＣＲ、ｑＰＣＲ、マルチプレックスｑＰＣＲもしくはＲＴ－ｑＰＣＲ、マイクロアレイ分析、ＳＡＧＥ、ＭａｓｓＡＲＲＡＹ技術、ＩＳＨ、またはそれらの組み合わせにより測定されている、実施形態６０に記載の方法。
【０５２５】
６２．前記肺癌が、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）である、実施形態１～６１のいずれか一項に記載の方法。
【０５２６】
６３．前記肺癌が、扁平上皮ＮＳＣＬＣである、実施形態１～６２のいずれか一項に記載の方法。
【０５２７】
６４．前記肺癌が、非扁平上皮ＮＳＣＬＣである、実施形態１～６２のいずれか一項に記載の方法。
【０５２８】
６５．前記肺癌が、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣである、実施形態１～６４のいずれか一項に記載の方法。
【０５２９】
６６．前記肺癌が、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣである、実施形態１～６５のいずれか一項に記載の方法。
【０５３０】
６７．前記肺癌が、再発性または転移性ＮＳＣＬＣである、実施形態１～６４のいずれか一項に記載の方法。
【０５３１】
６８．前記肺癌が、ＩＶ期ＮＳＣＬＣである、実施形態１～６４及び６７のいずれか一項に記載の方法。
【０５３２】
６９．前記対象が、ＩＶ期ＮＳＣＬＣを以前に治療されていない、実施形態１～６８のいずれか一項に記載の方法。
【０５３３】
７０．前記対象が、増感性上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）遺伝子変異または未分化リンパ腫キナーゼ（ＡＬＫ）遺伝子再構成を有していない、実施形態１～６９のいずれか一項に記載の方法。
【０５３４】
７１．前記対象が、ＮＳＣＬＣの肺リンパ上皮腫様癌サブタイプを有していない、実施形態１～７０のいずれか一項に記載の方法。
【０５３５】
７２．前記対象が、活動性エプスタイン・バーウイルス（ＥＢＶ）感染症または既知のもしくは疑われる慢性活動性ＥＢＶ感染症に罹患していない、実施形態１～７１のいずれ

か一項に記載の方法。
【０５３６】
７３．前記対象が、ＥＢＶ　ＩｇＭに関して陰性であるか、またはＥＢＶ　ＰＣＲで陰性である、実施形態１～７２のいずれか一項に記載の方法。
【０５３７】
７４．前記対象が、ＥＢＶ　ＩｇＭに関して陰性であり、及びＥＢＶ　ＰＣＲで陰性である、実施形態１～７３のいずれか一項に記載の方法。
【０５３８】
７５．前記対象が、ＥＢＶ　ＩｇＧに関して陽性であるか、またはエプスタイン・バー核抗原（ＥＢＮＡ）に関して陽性である、実施形態１～７４のいずれか一項に記載の方法。
【０５３９】
７６．前記対象が、ＥＢＶ　ＩｇＧに関して陽性であり、及びＥＢＮＡに関して陽性である、実施形態１～７５のいずれか一項に記載の方法。
【０５４０】
７７．前記対象が、ＥＢＶ　ＩｇＧに関して陰性であるか、またはＥＢＮＡに関して陰性である、実施形態１～７４のいずれか一項に記載の方法。
【０５４１】
７８．前記対象が、ＥＢＶ　ＩｇＧに関して陰性であり、及びＥＢＮＡに関して陰性である、実施形態１～７４及び７７のいずれか一項に記載の方法。
【０５４２】
７９．前記治療が臨床応答をもたらす、実施形態１～７８のいずれか一項に記載の方法。
【０５４３】
８０．前記臨床応答が、参照の奏効率（ＯＲＲ）と比較した、前記対象のＯＲＲの増加である、実施形態７９に記載の方法。
【０５４４】
８１．前記参照のＯＲＲが、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を含むが抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を含まない治療を受けた対象の集団のＯＲＲ中央値である、実施形態８０に記載の方法。
【０５４５】
８２．前記臨床応答が、参照の無増悪生存期間（ＰＦＳ）と比較した、前記対象のＰＦＳ期間の増加である、実施形態７９～８１のいずれか一項に記載の方法。
【０５４６】
８３．前記参照のＰＦＳ期間が、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を含むが抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を含まない治療を受けた対象の集団のＰＦＳ期間中央値である、実施形態７９～８２のいずれか一項に記載の方法。
【０５４７】
８４．ＮＳＣＬＣに罹患している対象の治療方法であって、前記方法が、１回以上の投薬サイクルで、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で、及びアテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で前記対象に投与することを含み、前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体が：
配列番号１７または１８のアミノ酸配列を有するＶＨドメイン；及び
配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＬドメイン
を含む、前記治療方法。
【０５４８】
８５．ＮＳＣＬＣに罹患している対象の治療方法であって、前記方法が：
（ａ）前記対象から腫瘍試料を採取し；
（ｂ）抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用するＩＨＣアッセイによって前記腫瘍試料中のＰＤ－Ｌ１のタンパク質発現レベルを検出し、そこからＴＰＳを決定し；
（ｃ）１％以上かつ５０％未満であると判定されている前記ＴＰＳに基づいて、前記対象を、３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与する抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及

び３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与するアテゾリズマブの１回以上の投薬サイクルを含む療法からベネフィットを受ける可能性が高い対象として識別することを含み、前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体が：
配列番号１７または１８のアミノ酸配列を有するＶＨドメイン；及び
配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＬドメイン
を含み；前記方法がさらに
（ｄ）前記識別した対象に前記療法を施すことを含む、前記治療方法。
【０５４９】
８６．ＮＳＣＬＣに罹患している対象の治療方法であって、前記方法が：
（ａ）前記対象から腫瘍試料を採取し；
（ｂ）抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用するＩＨＣアッセイによって前記腫瘍試料中のＰＤ－Ｌ１のタンパク質発現レベルを検出し、そこからＴＰＳを決定し；
（ｃ）５０％以上であると判定されている前記ＴＰＳに基づいて、前記対象を、３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与する抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与するアテゾリズマブの１回以上の投薬サイクルを含む療法からベネフィットを受ける可能性が高い対象として識別することを含み、前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体が：
配列番号１７または１８のアミノ酸配列を有するＶＨドメイン；及び
配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＬドメイン
を含み；前記方法がさらに
（ｄ）前記識別した対象に前記療法を施すことを含む、前記治療方法。
【０５５０】
８７．ＮＳＣＬＣに罹患している対象に対する療法の選択方法であって、前記方法が：
（ａ）抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用するＩＨＣアッセイにより、前記対象由来の腫瘍試料からＴＰＳを決定し；及び
（ｂ）１％以上かつ５０％未満であると判定されている前記ＴＰＳに基づいて、前記対象に対して、３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与する抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与するアテゾリズマブの１回以上の投薬サイクルを含む療法を選択することを含み、前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体が：
配列番号１７または１８のアミノ酸配列を有するＶＨドメイン；及び
配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＬドメイン
を含む、前記選択方法。
【０５５１】
８８．ＮＳＣＬＣに罹患している対象に対する療法の選択方法であって、前記方法が：
（ａ）抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用するＩＨＣアッセイにより、前記対象由来の腫瘍試料からＴＰＳを決定し；及び
（ｂ）５０％以上であると判定されている前記ＴＰＳに基づいて、前記対象に対して、３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与する抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与するアテゾリズマブの１回以上の投薬サイクルを含む療法を選択することを含み、前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体が：
配列番号１７または１８のアミノ酸配列を有するＶＨドメイン；及び
配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＬドメイン
を含む、前記選択方法。
【０５５２】
８９．ＮＳＣＬＣに罹患している対象に対する療法の選択方法であって、前記方法が：
（ａ）前記対象由来の試料の上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）遺伝子及び未分化リンパ腫キナーゼ（ＡＬＫ）遺伝子の変異状態を検出し、増感性ＥＧＦＲ遺伝子変異またはＡＬＫ遺伝子再構成がないことを検出し；及び
（ｂ）前記対象に増感性ＥＧＦＲ遺伝子変異またはＡＬＫ遺伝子再構成がないことに基づいて、前記対象に対して、３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与する抗ＴＩＧＩＴ

アンタゴニスト抗体及び３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与するアテゾリズマブの１回以上の投薬サイクルを含む療法を選択することを含み、前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体が：
配列番号１７または１８のアミノ酸配列を有するＶＨドメイン；及び
配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＬドメイン
を含む、前記選択方法。
【０５５３】
９０．ＮＳＣＬＣに罹患している対象に対する療法の選択方法であって、前記方法が：
（ａ）前記対象由来の腫瘍試料を生検し、肺リンパ上皮腫様癌以外のＮＳＣＬＣのサブタイプを検出し；及び
（ｂ）前記対象にＮＳＣＬＣの肺リンパ上皮腫様癌サブタイプがないことに基づいて、前記対象に対して、３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与する抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与するアテゾリズマブの１回以上の投薬サイクルを含む療法を選択することを含み、前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体が：
配列番号１７または１８のアミノ酸配列を有するＶＨドメイン；及び
配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＬドメイン
を含む、前記選択方法。
【０５５４】
９１．ＮＳＣＬＣに罹患している対象に対する療法の選択方法であって、前記方法が：
（ａ）前記対象由来の試料中において、エプスタイン・バーウイルス（ＥＢＶ）ＩｇＭ、ＥＢＶ　ＩｇＧ、エプスタイン・バー核抗原（ＥＢＮＡ）、及びエプスタイン・バーウイルス粒子のうち１つ以上の存在を検出し、及び
（ｂ）前記対象が：
（ｉ）ＥＢＶ　ＩｇＧ及び／またはＥＢＮＡに関して陰性であるか；または
（ｉｉ）ＥＢＶ　ＩｇＧ及び／またはＥＢＮＡに関して陽性であり、及びＥＢＶ　ＩｇＭとエプスタイン・バーウイルス粒子の両方に関して陰性であることに基づいて、前記対象に対して、３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与する抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与するアテゾリズマブの１回以上の投薬サイクルを含む療法を選択することを含み、前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体が：
配列番号１７または１８のアミノ酸配列を有するＶＨドメイン；及び
配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＬドメイン
を含む、前記選択方法。
【０５５５】
９２．ＮＳＣＬＣに罹患している対象の治療方法であって、前記方法が、チラゴルマブを３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で、及びアテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で、１回以上の投薬サイクルで前記対象に投与することを含む、前記治療方法。
【０５５６】
９３．ＮＳＣＬＣに罹患している対象の治療方法であって、前記方法が：
（ａ）前記対象から腫瘍試料を採取し；
（ｂ）抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用するＩＨＣアッセイによって前記腫瘍試料中のＰＤ－Ｌ１のタンパク質発現レベルを検出し、そこからＴＰＳを決定し；
（ｃ）１％以上かつ５０％未満であると判定されている前記ＴＰＳに基づいて、前記対象を、３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与するチラゴルマブ及び３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与するアテゾリズマブの１回以上の投薬サイクルを含む療法からベネフィットを受ける可能性が高い対象として識別し；及び
（ｄ）前記識別した対象に前記療法を施すことを含む、前記治療方法。
【０５５７】
９４．ＮＳＣＬＣに罹患している対象の治療方法であって、前記方法が：

（ａ）前記対象から腫瘍試料を採取し；
（ｂ）抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用するＩＨＣアッセイによって前記腫瘍試料中のＰＤ－Ｌ１のタンパク質発現レベルを検出し、そこからＴＰＳを決定し；
（ｃ）５０％以上であると判定されている前記ＴＰＳに基づいて、前記対象を、３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与するチラゴルマブ及び３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与するアテゾリズマブの１回以上の投薬サイクルを含む療法からベネフィットを受ける可能性が高い対象として識別し；及び
（ｄ）前記識別した対象に前記療法を施すことを含む、前記治療方法。
【０５５８】
９５．ＮＳＣＬＣに罹患している対象に対する療法の選択方法であって、前記方法が：
（ａ）抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用するＩＨＣアッセイにより、前記対象由来の腫瘍試料からＴＰＳを決定し；及び
（ｂ）１％以上かつ５０％未満であると判定されている前記ＴＰＳに基づいて、前記対象に対して、３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与するチラゴルマブ及び３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与するアテゾリズマブの１回以上の投薬サイクルを含む療法を選択することを含む、前記選択方法。
【０５５９】
９６．ＮＳＣＬＣに罹患している対象に対する療法の選択方法であって、前記方法が：
（ａ）抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用するＩＨＣアッセイにより、前記対象由来の腫瘍試料からＴＰＳを決定し；及び
（ｂ）５０％以上であると判定されている前記ＴＰＳに基づいて、前記対象に対して、３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与するチラゴルマブ及び３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与するアテゾリズマブの１回以上の投薬サイクルを含む療法を選択することを含む、前記選択方法。
【０５６０】
９７．ＮＳＣＬＣに罹患している対象に対する療法の選択方法であって、前記方法が：
（ａ）前記対象由来の試料の上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）遺伝子及び未分化リンパ腫キナーゼ（ＡＬＫ）遺伝子の変異状態を検出し、増感性ＥＧＦＲ遺伝子変異またはＡＬＫ遺伝子再構成がないことを検出し；及び
（ｂ）前記対象に増感性ＥＧＦＲ遺伝子変異またはＡＬＫ遺伝子再構成がないことに基づいて、前記対象に対して、３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与するチラゴルマブ及び３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与するアテゾリズマブの１回以上の投薬サイクルを含む療法を選択することを含む、前記選択方法。
【０５６１】
９８．ＮＳＣＬＣに罹患している対象に対する療法の選択方法であって、前記方法が：
（ａ）前記対象由来の腫瘍試料を生検し、肺リンパ上皮腫様癌以外のＮＳＣＬＣのサブタイプを検出し；及び
（ｂ）前記対象にＮＳＣＬＣの肺リンパ上皮腫様癌サブタイプがないことに基づいて、前記対象に対して、３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与するチラゴルマブ及び３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与するアテゾリズマブの１回以上の投薬サイクルを含む療法を選択することを含む、前記選択方法。
【０５６２】
９９．ＮＳＣＬＣに罹患している対象に対する療法の選択方法であって、前記方法が：
（ａ）前記対象由来の試料中において、エプスタイン・バーウイルス（ＥＢＶ）ＩｇＭ、ＥＢＶ　ＩｇＧ、エプスタイン・バー核抗原（ＥＢＮＡ）、及びエプスタイン・バーウイルス粒子のうち１つ以上の存在を検出し、及び
（ｂ）前記対象が：
（ｉ）ＥＢＶ　ＩｇＧ及び／またはＥＢＮＡに関して陰性であるか；または
（ｉｉ）ＥＢＶ　ＩｇＧ及び／またはＥＢＮＡに関して陽性であり、及びＥＢＶ　ＩｇＭとエプスタイン・バーウイルス粒子の両方に関して陰性であることに基づいて、前記対

象に対して、３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で投与するチラゴルマブ及び３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与するアテゾリズマブの１回以上の投薬サイクルを含む療法を選択することを含む、前記選択方法。

【０５６３】

１００．肺癌に罹患している対象の治療方法において使用するための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体であって、前記方法が、前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに約３０ｍｇ～約１２００ｍｇの固定用量で、及び前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を３週間ごとに約８０ｍｇ～約１６００ｍｇの固定用量で、１回以上の投薬サイクルで前記対象に投与することを含む、前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。

【０５６４】

１０１．前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を、３週間ごとに約３０ｍｇ～約６００ｍｇの固定用量で前記対象に投与する、実施形態１００に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。

【０５６５】

１０２．前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を、３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で前記対象に投与する、実施形態１００または１０１に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。

【０５６６】

１０３．前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体が、以下のＨＶＲ：

ＳＮＳＡＡＷＮのアミノ酸配列（配列番号１）を有するＨＶＲ－Ｈ１配列；

ＫＴＹＹＲＦＫＷＹＳＤＹＡＶＳＶＫＧのアミノ酸配列（配列番号２）を有するＨＶＲ－Ｈ２配列；

ＥＳＴＴＹＤＬＬＡＧＰＦＤＹのアミノ酸配列（配列番号３）を有するＨＶＲ－Ｈ３配列；

ＫＳＳＱＴＶＬＹＳＳＮＮＫＫＹＬＡのアミノ酸配列（配列番号４）を有するＨＶＲ－Ｌ１配列；

ＷＡＳＴＲＥＳのアミノ酸配列（配列番号５）を有するＨＶＲ－Ｌ２配列；及び

ＱＱＹＹＳＴＰＦＴのアミノ酸配列（配列番号６）を有するＨＶＲ－Ｌ３配列

を含む、実施形態１００～１０２のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。

【０５６７】

１０４．前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体が、以下の軽鎖可変領域のＦＲ：

ＤＩＶＭＴＱＳＰＤＳＬＡＶＳＬＧＥＲＡＴＩＮＣのアミノ酸配列（配列番号７）を有するＦＲ－Ｌ１；

ＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＮＬＬＩＹのアミノ酸配列（配列番号８）を有するＦＲ－Ｌ２；

ＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＡＥＤＶＡＶＹＹＣのアミノ酸配列（配列番号９）を有するＦＲ－Ｌ３；及び

ＦＧＰＧＴＫＶＥＩＫのアミノ酸配列（配列番号１０）を有するＦＲ－Ｌ４

を含む、実施形態１００～１０３のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。

【０５６８】

１０５．前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体が、以下の重鎖可変領域のＦＲ：

X_1ＶＱＬＱＱＳＧＰＧＬＶＫＰＳＱＴＬＳＬＴＣＡＩＳＧＤＳＶＳのアミノ酸配列（配列番号１１）を有するＦＲ－Ｈ１（式中、X_1がＱまたはＥである）；

ＷＩＲＱＳＰＳＲＧＬＥＷＬＧのアミノ酸配列（配列番号１２）を有するＦＲ－Ｈ２；

ＲＩＴＩＮＰＤＴＳＫＮＱＦＳＬＱＬＮＳＶＴＰＥＤＴＡＶＦＹＣＴＲのアミノ酸配列（配列番号１３）を有するＦＲ－Ｈ３；及び

ＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳのアミノ酸配列（配列番号１４）を有するＦＲ－Ｈ４

を含む、実施形態１００～１０４のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアン

タゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。
【０５６９】
１０６．X_1がＱである、実施形態１０５に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。
【０５７０】
１０７．X_1がＥである、実施形態１０５に記載の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。
【０５７１】
１０８．前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体が：
（ａ）配列番号１７もしくは１８のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変（ＶＨ）ドメイン；
（ｂ）配列番号１９のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変（ＶＬ）ドメイン；または
（ｃ）（ａ）のＶＨドメイン及び（ｂ）のＶＬドメインを含む、実施形態１００～１０７のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。
【０５７２】
１０９．前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体が：
配列番号１７または１８のアミノ酸配列を有するＶＨドメイン；及び
配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＬドメインを含む、実施形態１００～１０８のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。
【０５７３】
１１０．前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体がモノクローナル抗体である、実施形態１００～１０９のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。
【０５７４】
１１１．前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体がヒト抗体である、実施形態１００～１１０のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。
【０５７５】
１１２．前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体が全長抗体である、実施形態１００～１１１のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。
【０５７６】
１１３．前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体がチラゴルマブである、実施形態１００～１０５及び１０７～１１２のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。
【０５７７】
１１４．前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体が、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆａｂ’－ＳＨ、Ｆｖ、単鎖可変フラグメント（ｓｃＦｖ）、及び$(Fab')_2$フラグメントからなる群から選択される、ＴＩＧＩＴに結合する抗体断片である、実施形態１００～１１１のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。
【０５７８】
１１５．前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体がＩｇＧクラス抗体である、実施形態１００～１１４のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。
【０５７９】
１１６．前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体がＩｇＧ１サブクラス抗体である、実施

形態１００～１１５のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。
【０５８０】
１１７．前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を、３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で前記対象に投与する、実施形態１００～１１６のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。
【０５８１】
１１８．前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体が、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）、ＹＷ２４３．５５．Ｓ７０、ＭＳＢ００１０７１８Ｃ、ＭＤＸ－１１０５、またはＭＥＤＩ４７３６である、実施形態１００～１１７のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。
【０５８２】
１１９．前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体がアテゾリズマブである、実施形態１００～１１８のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。
【０５８３】
１２０．前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体が、以下のＨＶＲ：
ＧＦＴＦＳＤＳＷＩＨのアミノ酸配列（配列番号２０）を有するＨＶＲ－Ｈ１配列；
ＡＷＩＳＰＹＧＧＳＴＹＹＡＤＳＶＫＧのアミノ酸配列（配列番号２１）を有するＨＶＲ－Ｈ２配列；
ＲＨＷＰＧＧＦＤＹのアミノ酸配列（配列番号２２）を有するＨＶＲ－Ｈ３配列；
ＲＡＳＱＤＶＳＴＡＶＡのアミノ酸配列（配列番号２３）を有するＨＶＲ－Ｌ１配列；
ＳＡＳＦＬＹＳのアミノ酸配列（配列番号２４）を有するＨＶＲ－Ｌ２配列；及び
ＱＱＹＬＹＨＰＡＴのアミノ酸配列（配列番号２５）を有するＨＶＲ－Ｌ３配列
を含む、実施形態１００～１１９のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。
【０５８４】
１２１．前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体が：
（ａ）配列番号２６のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変（ＶＨ）ドメイン；
（ｂ）配列番号２７のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変（ＶＬ）ドメイン；または
（ｃ）（ａ）のＶＨドメイン及び（ｂ）のＶＬドメイン
を含む、実施形態１００～１２０のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。
【０５８５】
１２２．前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体が：
配列番号２６のアミノ酸配列を有するＶＨドメイン；及び
配列番号２７のアミノ酸配列を有するＶＬドメイン
を含む、実施形態１００～１２１のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。
【０５８６】
１２３．前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体がモノクローナル抗体である、実施形態１００～１２２のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。
【０５８７】
１２４．前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体がヒト化抗体である、実施形態１００～１２３のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。
【０５８８】

１２５．前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体が全長抗体である、実施形態１００～１２４のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。

【０５８９】

１２６．前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体が、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆａｂ’－ＳＨ、Ｆｖ、単鎖可変フラグメント（ｓｃＦｖ）、及び（Ｆａｂ’）$_2$フラグメントからなる群から選択される、ＰＤ－Ｌ１に結合する抗体断片である、実施形態１００～１２４のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。

【０５９０】

１２７．前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体がＩｇＧクラス抗体である、実施形態１００～１２６のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。

【０５９１】

１２８．前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体がＩｇＧ１サブクラス抗体である、実施形態１００～１２７のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。

【０５９２】

１２９．前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を、３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で前記対象に投与し、前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を、３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で前記対象に投与する、実施形態１００～１２８のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。

【０５９３】

１３０．前記１回以上の投薬サイクルのそれぞれの長さが２１日間である、実施形態１００～１２９のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。

【０５９４】

１３１．前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を、前記１回以上の投薬サイクルのそれぞれ約１日目に前記対象に投与する、実施形態１００～１３０のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。

【０５９５】

１３２．前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を、前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体の前に、前記対象に投与する、実施形態１００～１３１のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。

【０５９６】

１３３．第１の観察期間が、前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体の投与後であり、第２の観察期間が、前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体の投与後である、実施形態１００～１３２のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。

【０５９７】

１３４．前記第１の観察期間及び前記第２の観察期間の長さがそれぞれ、約３０分間～約６０分間である、実施形態１３３に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。

【０５９８】

１３５．前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を、前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体の前に、前記対象に投与する、実施形態１００～１３１のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。

【０５９９】

１３６．第１の観察期間が、前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体の投与後であり、第

２の観察期間が、前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体の投与後である、実施形態１００～１３１及び１３５のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。

【０６００】

１３７．前記第１の観察期間及び前記第２の観察期間の長さがそれぞれ、約３０分間～約６０分間である、実施形態１３６に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。

【０６０１】

１３８．前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を、前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体と同時に、前記対象に投与する、実施形態１００～１３１のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。

【０６０２】

１３９．前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を、前記対象に静脈内投与する、実施形態１００～１３８のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。

【０６０３】

１４０．前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を、６０±１０分間にわたる静脈内注入により前記対象に投与する、実施形態１００～１３９のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。

【０６０４】

１４１．前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を、６０±１５分間にわたる静脈内注入により前記対象に投与する、実施形態１００～１４０のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。

【０６０５】

１４２．前記対象から採取した腫瘍試料が、検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている、実施形態１００～１４１のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。

【０６０６】

１４３．前記検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルが、検出可能なＰＤ－Ｌ１タンパク質発現レベルである、実施形態１４２に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１抗体。

【０６０７】

１４４．前記検出可能なＰＤ－Ｌ１タンパク質発現レベルが、免疫組織化学（ＩＨＣ）アッセイによって測定されている、実施形態１４３に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。

【０６０８】

１４５．前記ＩＨＣアッセイにおいて抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３、ＳＰ１４２、ＳＰ２６３、または２８－８を使用する、実施形態１４４に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。

【０６０９】

１４６．前記ＩＨＣアッセイにおいて抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用する、実施形態１４４または１４５に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。

【０６１０】

１４７．前記腫瘍試料が、１％以上の腫瘍細胞陽性率（ＴＰＳ）を有すると判定されている、実施形態１４２～１４６のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。

【０６１１】

１４８．前記ＴＰＳが、１％以上かつ５０％未満である、実施形態１４７に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。

【０６１２】
１４９．前記ＴＰＳが５０％以上である、実施形態１４７に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。
【０６１３】
１５０．前記ＩＨＣアッセイにおいて抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用する、実施形態１４４または１４５のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。
【０６１４】
１５１．前記腫瘍試料が、前記腫瘍試料中の前記腫瘍細胞の１％以上において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている、実施形態１４２～１４５及び１５０のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。
【０６１５】
１５２．前記腫瘍試料が、前記腫瘍試料中の前記腫瘍細胞の１％以上かつ５％未満において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている、実施形態１４２～１４５、１５０、及び１５１のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。
【０６１６】
１５３．前記腫瘍試料が、前記腫瘍試料中の前記腫瘍細胞の５％以上かつ５０％未満において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている、実施形態１４２～１４５、１５０、及び１５１のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。
【０６１７】
１５４．前記腫瘍試料が、前記腫瘍試料中の前記腫瘍細胞の５０％以上において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている、実施形態１４２～１４５、１５０、及び１５１のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。
【０６１８】
１５５．前記腫瘍試料が、前記腫瘍試料中の１％以上を構成する腫瘍浸潤性免疫細胞において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている、実施形態１４２～１４５及び１５０～１５４のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。
【０６１９】
１５６．前記腫瘍試料が、前記腫瘍試料中の１％以上かつ５％未満を構成する腫瘍浸潤性免疫細胞において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている、実施形態１４２～１４５及び１５０～１５５のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。
【０６２０】
１５７．前記腫瘍試料が、前記腫瘍試料中の５％以上かつ１０％未満を構成する腫瘍浸潤性免疫細胞において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている、実施形態１４２～１４５及び１５０～１５５のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。
【０６２１】
１５８．前記腫瘍試料が、前記腫瘍試料中の１０％以上を構成する腫瘍浸潤性免疫細胞において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている、実施形態１４２～１４５及び１５０～１５５のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。
【０６２２】
１５９．前記検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルが、検出可能なＰＤ－Ｌ１核酸発現レベルである、実施形態１４２に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗

ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。
【０６２３】
１６０．前記検出可能なＰＤ－Ｌ１核酸発現レベルが、ＲＮＡ－ｓｅｑ、ＲＴ－ｑＰＣＲ、ｑＰＣＲ、マルチプレックスｑＰＣＲもしくはＲＴ－ｑＰＣＲ、マイクロアレイ分析、ＳＡＧＥ、ＭａｓｓＡＲＲＡＹ技術、ＩＳＨ、またはそれらの組み合わせにより測定されている、実施形態１５９に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。
【０６２４】
１６１．前記肺癌が非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）である、実施形態１００～１６０のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。
【０６２５】
１６２．前記肺癌が扁平上皮ＮＳＣＬＣである、実施形態１００～１６１のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。
【０６２６】
１６３．前記肺癌が非扁平上皮ＮＳＣＬＣである、実施形態１００～１６１のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。
【０６２７】
１６４．前記肺癌が局所進行切除不能ＮＳＣＬＣである、実施形態１００～１６３のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。
【０６２８】
１６５．前記肺癌がＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣである、実施形態１００～１６４のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。
【０６２９】
１６６．前記肺癌が、再発性または転移性ＮＳＣＬＣである、実施形態１００～１６３のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。
【０６３０】
１６７．前記肺癌がＩＶ期ＮＳＣＬＣである、実施形態１００～１６３及び１６６のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。
【０６３１】
１６８．前記対象が、ＩＶ期ＮＳＣＬＣを以前に治療されていない、実施形態１００～１６７のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。
【０６３２】
１６９．前記対象が、増感性上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）遺伝子変異または未分化リンパ腫キナーゼ（ＡＬＫ）遺伝子再構成を有していない、実施形態１００～１６８のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。
【０６３３】
１７０．前記対象が、ＮＳＣＬＣの肺リンパ上皮腫様癌サブタイプに罹患していない、実施形態１００～１６９のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。
【０６３４】
１７１．前記対象が、活動性ＥＢＶ感染症または既知のもしくは疑われる慢性活動性Ｅ

ＢＶ感染症に罹患していない、実施形態１００～１７０のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。

【０６３５】

１７２．前記対象が、ＥＢＶ　ＩｇＭに関して陰性であるか、またはＥＢＶ　ＰＣＲで陰性である、実施形態１００～１７１のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。

【０６３６】

１７３．前記対象が、ＥＢＶ　ＩｇＭに関して陰性であり、及びＥＢＶ　ＰＣＲで陰性である、実施形態１００～１７２のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。

【０６３７】

１７４．前記対象が、ＥＢＶ　ＩｇＧに関して陽性であるか、またはＥＢＮＡに関して陽性である、実施形態１００～１７３のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。

【０６３８】

１７５．前記対象が、ＥＢＶ　ＩｇＧに関して陽性であり、及びＥＢＮＡに関して陽性である、実施形態１００～１７４のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。

【０６３９】

１７６．前記対象が、ＥＢＶ　ＩｇＧに関して陰性であるか、またはＥＢＮＡに関して陰性である、実施形態１００～１７３のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。

【０６４０】

１７７．前記対象が、ＥＢＶ　ＩｇＧに関して陰性であり、及びＥＢＮＡに関して陰性である、実施形態１００～１７３及び１７６のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。

【０６４１】

１７８．前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体の投与が臨床応答をもたらす、実施形態１００～１７７のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。

【０６４２】

１７９．前記臨床応答が、参照の奏効率（ＯＲＲ）と比較した、前記対象のＯＲＲの増加である、実施形態１００～１７８のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。

【０６４３】

１８０．前記参照のＯＲＲが、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を含むが抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を含まない治療を受けた対象の集団のＯＲＲ中央値である、実施形態１００～１７９のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。

【０６４４】

１８１．前記臨床応答が、参照の無増悪生存期間（ＰＦＳ）と比較した、前記対象のＰＦＳ期間の増加である、実施形態１００～１８０のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。

【０６４５】

１８２．前記参照のＰＦＳ期間が、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を含むが抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を含まない治療を受けた対象の集団のＰＦＳ期間中央値である、実施形態１００～１８１のいずれか一項に記載の使用のための抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体。

【０６４６】

１８３．ＮＳＣＬＣに罹患している対象の治療方法において使用するための抗ＴＩＧＩ

Ｔアンタゴニスト抗体及びアテゾリズマブであって、前記方法が、１回以上の投薬サイクルで、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で、及びアテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で前記対象に投与することを含み、前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体が：

配列番号１７または１８のアミノ酸配列を有するＶＨドメイン；及び

配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＬドメインを含む、前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及びアテゾリズマブ。

【０６４７】

１８４．ＮＳＣＬＣに罹患している対象の治療方法において使用するためのチラゴルマブ及びアテゾリズマブであって、前記方法が、チラゴルマブを３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で、及びアテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で、１回以上の投薬サイクルで前記対象に投与することを含む、前記チラゴルマブ及びアテゾリズマブ。

【０６４８】

１８５．肺癌に罹患している対象の治療方法において使用するための医薬品の製造における抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体の使用であって、前記方法が、前記医薬品を１回以上の投薬サイクルで前記対象に投与することを含み、その場合、前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに約３０ｍｇ～約１２００ｍｇの固定用量で、及び前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を３週間ごとに約８０ｍｇ～約１６００ｍｇの固定用量で投与するために前記医薬品を製剤化する、前記使用。

【０６４９】

１８６．肺癌に罹患している対象の治療方法において使用するための医薬品の製造における抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体の使用であって、前記方法が、前記医薬品及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を１回以上の投薬サイクルで前記対象に投与することを含み、その場合、前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに約３０ｍｇ～約１２００ｍｇの固定用量で投与するために前記医薬品を製剤化し、前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を３週間ごとに約８０ｍｇ～約１６００ｍｇの固定用量で投与する、前記使用。

【０６５０】

１８７．肺癌に罹患している対象の治療方法において使用するための医薬品の製造における抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体の使用であって、前記方法が、前記医薬品及び抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を１回以上の投薬サイクルで前記対象に投与することを含み、その場合、前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を３週間ごとに約８０ｍｇ～約１６００ｍｇの固定用量で投与するために前記医薬品を製剤化し、前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに約３０ｍｇ～約１２００ｍｇの固定用量で投与する、前記使用。

【０６５１】

１８８．前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を、３週間ごとに約３０ｍｇ～約６００ｍｇの固定用量で前記対象に投与する、実施形態１８５～１８７のいずれか一項に記載の使用。

【０６５２】

１８９．前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を、３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で前記対象に投与する、実施形態１８５～１８８のいずれか一項に記載の使用。

【０６５３】

１９０．前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体が、以下の超可変領域（ＨＶＲ）：

ＳＮＳＡＡＷＮのアミノ酸配列（配列番号１）を有するＨＶＲ－Ｈ１配列；

ＫＴＹＹＲＦＫＷＹＳＤＹＡＶＳＶＫＧのアミノ酸配列（配列番号２）を有するＨＶＲ－Ｈ２配列；

ＥＳＴＴＹＤＬＬＡＧＰＦＤＹのアミノ酸配列（配列番号３）を有するＨＶＲ－Ｈ３配列；

ＫＳＳＱＴＶＬＹＳＳＮＮＫＫＹＬＡのアミノ酸配列（配列番号４）を有するＨＶＲ－Ｌ１配列；

ＷＡＳＴＲＥＳのアミノ酸配列（配列番号５）を有するＨＶＲ－Ｌ２配列；及び

ＱＱＹＹＳＴＰＦＴのアミノ酸配列（配列番号６）を有するＨＶＲ－Ｌ３配列
を含む、実施形態１８５～１８９のいずれか一項に記載の使用。
【０６５４】
１９１．前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体が、以下の軽鎖可変領域のフレームワーク領域（ＦＲ）：
ＤＩＶＭＴＱＳＰＤＳＬＡＶＳＬＧＥＲＡＴＩＮＣのアミノ酸配列（配列番号７）を有するＦＲ－Ｌ１；
ＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＮＬＬＩＹのアミノ酸配列（配列番号８）を有するＦＲ－Ｌ２；
ＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＡＥＤＶＡＶＹＹＣのアミノ酸配列（配列番号９）を有するＦＲ－Ｌ３；及び
ＦＧＰＧＴＫＶＥＩＫのアミノ酸配列（配列番号１０）を有するＦＲ－Ｌ４
を含む、実施形態１８５～１９０のいずれか一項に記載の使用。
【０６５５】
１９２．前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体が、以下の重鎖可変領域のＦＲ：
X_1ＶＱＬＱＱＳＧＰＧＬＶＫＰＳＱＴＬＳＬＴＣＡＩＳＧＤＳＶＳのアミノ酸配列（配列番号１１）を有するＦＲ－Ｈ１（式中、X_1がＱまたはＥである）；
ＷＩＲＱＳＰＳＲＧＬＥＷＬＧのアミノ酸配列（配列番号１２）を有するＦＲ－Ｈ２；
ＲＩＴＩＮＰＤＴＳＫＮＱＦＳＬＱＬＮＳＶＴＰＥＤＴＡＶＦＹＣＴＲ（配列番号１３）のアミノ酸配列を有するＦＲ－Ｈ３；及び
ＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳのアミノ酸配列（配列番号１４）を有するＦＲ－Ｈ４
を含む、実施形態１８５～１９１のいずれか一項に記載の使用。
【０６５６】
１９３．X_1がＱである、実施形態１９２に記載の使用。
【０６５７】
１９４．X_1がＥである、実施形態１９２に記載の使用。
【０６５８】
１９５．前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体が：
（ａ）配列番号１７もしくは１８のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変（ＶＨ）ドメイン；
（ｂ）配列番号１９のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変（ＶＬ）ドメイン；または
（ｃ）（ａ）のＶＨドメイン及び（ｂ）のＶＬドメイン
を含む、実施形態１８５～１９４のいずれか一項に記載の使用。
【０６５９】
１９６．前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体が：
（ａ）配列番号１７もしくは１８のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変（ＶＨ）ドメイン；
（ｂ）配列番号１９のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変（ＶＬ）ドメイン；または
（ｃ）（ａ）のＶＨドメイン及び（ｂ）のＶＬドメイン
を含む、実施形態１８５～１９５のいずれか一項に記載の使用。
【０６６０】
１９７．前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体がモノクローナル抗体である、実施形態１８５～１９６のいずれか一項に記載の使用。
【０６６１】
１９８．前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体がヒト抗体である、実施形態１８５～１９７のいずれか一項に記載の使用。
【０６６２】
１９９．前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体が全長抗体である、実施形態１８５～１９８のいずれか一項に記載の使用。

【０６６３】
２００．前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体がチラゴルマブである、実施形態１８５～１９２及び１９４～１９９のいずれか一項に記載の使用。
【０６６４】
２０１．前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体が、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆａｂ’－ＳＨ、Ｆｖ、単鎖可変フラグメント（ｓｃＦｖ）、及び（Ｆａｂ’）$_2$フラグメントからなる群から選択される、ＴＩＧＩＴに結合する抗体断片である、実施形態１８５～１９８のいずれか一項に記載の使用。
【０６６５】
２０２．前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体がＩｇＧクラス抗体である、実施形態１８５～２０１のいずれか一項に記載の使用。
【０６６６】
２０３．前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体がＩｇＧ１サブクラス抗体である、実施形態１８５～２０２のいずれか一項に記載の使用。
【０６６７】
２０４．前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を、３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で前記対象に投与する、実施形態１８５～２０３のいずれか一項に記載の使用。
【０６６８】
２０５．前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体が、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）、ＹＷ２４３．５５．Ｓ７０、ＭＳＢ００１０７１８Ｃ、ＭＤＸ－１１０５、またはＭＥＤＩ４７３６である、実施形態１８５～２０４のいずれか一項に記載の使用。
【０６６９】
２０６．前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体がアテゾリズマブである、実施形態１８５～２０５のいずれか一項に記載の使用。
【０６７０】
２０７．前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体が、以下のＨＶＲ：
ＧＦＴＦＳＤＳＷＩＨのアミノ酸配列（配列番号２０）を有するＨＶＲ－Ｈ１配列；
ＡＷＩＳＰＹＧＧＳＴＹＹＡＤＳＶＫＧのアミノ酸配列（配列番号２１）を有するＨＶＲ－Ｈ２配列；
ＲＨＷＰＧＧＦＤＹのアミノ酸配列（配列番号２２）を有するＨＶＲ－Ｈ３配列；
ＲＡＳＱＤＶＳＴＡＶＡのアミノ酸配列（配列番号２３）を有するＨＶＲ－Ｌ１配列；
ＳＡＳＦＬＹＳのアミノ酸配列（配列番号２４）を有するＨＶＲ－Ｌ２配列；及び
ＱＱＹＬＹＨＰＡＴのアミノ酸配列（配列番号２５）を有するＨＶＲ－Ｌ３配列
を含む、実施形態１８５～２０４のいずれか一項に記載の使用。
【０６７１】
２０８．前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体が：
（ａ）配列番号２６のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変（ＶＨ）ドメイン；
（ｂ）配列番号２７のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変（ＶＬ）ドメイン；または
（ｃ）（ａ）のＶＨドメイン及び（ｂ）のＶＬドメイン
を含む、実施形態１８５～２０７のいずれか一項に記載の使用。
【０６７２】
２０９．前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体が：
配列番号２６のアミノ酸配列を有するＶＨドメイン；及び
配列番号２７のアミノ酸配列を有するＶＬドメイン
を含む、実施形態１８５～２０８のいずれか一項に記載の使用。
【０６７３】
２１０．前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体がモノクローナル抗体である、実施形態１８５～２０９のいずれか一項に記載の使用。

【０６７４】
２１１．前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体がヒト化抗体である、実施形態１８５～２１０のいずれか一項に記載の使用。
【０６７５】
２１２．前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体が全長抗体である、実施形態１８５～２１１のいずれか一項に記載の使用。
【０６７６】
２１３．前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体が、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆａｂ’－ＳＨ、Ｆｖ、単鎖可変フラグメント（ｓｃＦｖ）、及び（Ｆａｂ’）$_2$フラグメントからなる群から選択される、ＰＤ－Ｌ１に結合する抗体断片である、実施形態１８５～２１１のいずれか一項に記載の使用。
【０６７７】
２１４．前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体がＩｇＧクラス抗体である、実施形態１８５～２１３のいずれか一項に記載の使用。
【０６７８】
２１５．前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体がＩｇＧ１サブクラス抗体である、実施形態１８５～２１４のいずれか一項に記載の使用。
【０６７９】
２１６．前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を、３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量で前記対象に投与し、前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を、３週間ごとに約１２００ｍｇの固定用量で前記対象に投与する、実施形態１８５～２１５のいずれか一項に記載の使用。
【０６８０】
２１７．前記１回以上の投薬サイクルのそれぞれの長さが２１日間である、実施形態１８５～２１６のいずれか一項に記載の使用。
【０６８１】
２１８．前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を、前記１回以上の投薬サイクルのそれぞれ約１日目に前記対象に投与する、実施形態１８５～２１７のいずれか一項に記載の使用。
【０６８２】
２１９．前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を、前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体の前に、前記対象に投与することを含む、実施形態１８５～２１８のいずれか一項に記載の使用。
【０６８３】
２２０．第１の観察期間が前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体の投与後であり、第２の観察期間が前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体の投与後である、実施形態１８５～２１９のいずれか一項に記載の使用。
【０６８４】
２２１．前記第１の観察期間及び前記第２の観察期間の長さがそれぞれ、約３０分間～約６０分間である、実施形態２２０に記載の使用。
【０６８５】
２２２．前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を、前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体の前に、前記対象に投与することを含む、実施形態１８５～２１８のいずれか一項に記載の使用。
【０６８６】
２２３．第１の観察期間が前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体の投与後であり、第２の観察期間が前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体の投与後である、実施形態１８５～２１８及び２２２のいずれか一項に記載の使用。
【０６８７】
２２４．前記第１の観察期間及び前記第２の観察期間の長さがそれぞれ、約３０分間～

約６０分間である、実施形態２２３に記載の使用。
【０６８８】
２２５．前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を、前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体と同時に、前記対象に投与する、実施形態１８５～２１８のいずれか一項に記載の使用。
【０６８９】
２２６．前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を、前記対象に静脈内投与する、実施形態１８５～２２５のいずれか一項に記載の使用。
【０６９０】
２２７．前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を、６０±１０分間にわたる静脈内注入により前記対象に投与する、実施形態１８５～２２６のいずれか一項に記載の使用。
【０６９１】
２２８．前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を、６０±１５分間にわたる静脈内注入により前記対象に投与する、実施形態１８５～２２７のいずれか一項に記載の使用。
【０６９２】
２２９．前記対象から採取した腫瘍試料が、検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている、実施形態１８５～２２８のいずれか一項に記載の使用。
【０６９３】
２３０．前記検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルが、検出可能なＰＤ－Ｌ１タンパク質発現レベルである、実施形態２２９に記載の使用。
【０６９４】
２３１．前記検出可能なＰＤ－Ｌ１タンパク質発現レベルが、免疫組織化学（ＩＨＣ）アッセイによって測定される、実施形態２３０に記載の使用。
【０６９５】
２３２．前記ＩＨＣアッセイにおいて、抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３、ＳＰ１４２、ＳＰ２６３、または２８－８を使用する、実施形態２３１に記載の使用。
【０６９６】
２３３．前記ＩＨＣアッセイにおいて、抗ＰＤ－Ｌ１抗体２２Ｃ３を使用する、実施形態２３１または２３２に記載の使用。
【０６９７】
２３４．前記腫瘍試料が、１％以上の腫瘍細胞陽性率（ＴＰＳ）を有すると判定されている、実施形態２３０～２３３のいずれか一項に記載の使用。
【０６９８】
２３５．前記ＴＰＳが、１％以上かつ５０％未満である、実施形態２３４に記載の使用。
【０６９９】
２３６．前記ＴＰＳが５０％以上である、実施形態２３４に記載の使用。
【０７００】
２３７．前記ＩＨＣアッセイにおいて、抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用する、実施形態２３１または２３２に記載の使用。
【０７０１】
２３８．前記腫瘍試料が、前記腫瘍試料中の前記腫瘍細胞の１％以上において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている、実施形態２３０～２３２及び２３７のいずれか一項に記載の使用。
【０７０２】
２３９．前記腫瘍試料が、前記腫瘍試料中の前記腫瘍細胞の１％以上かつ５％未満において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている、実施形態２３０～２３２、２３７、及び２３８のいずれか一項に記載の使用。
【０７０３】
２４０．前記腫瘍試料が、前記腫瘍試料中の前記腫瘍細胞の５％以上かつ５０％未満において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている、実施形態２３０～２３２、２３７、及び２３８のいずれか一項に記載の使用。

【０７０４】
２４１．前記腫瘍試料が、前記腫瘍試料中の前記腫瘍細胞の５０％以上において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている、実施形態２３０～２３２、２３７、及び２３８のいずれか一項に記載の使用。
【０７０５】
２４２．前記腫瘍試料が、前記腫瘍試料の１％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている、実施形態２３０～２３２及び２３７～２４１のいずれか一項に記載の使用。
【０７０６】
２４３．前記腫瘍試料が、前記腫瘍試料の１％以上かつ５％未満を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている、実施形態２３０～２３２及び２３７～２４２のいずれか一項に記載の使用。
【０７０７】
２４４．前記腫瘍試料が、前記腫瘍試料の５％以上かつ１０％未満を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている、実施形態２３０～２３２及び２３７～２４２のいずれか一項に記載の使用。
【０７０８】
２４５．前記腫瘍試料が、前記腫瘍試料の１０％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルを有すると判定されている、実施形態２３０～２３２及び２３７～２４２のいずれか一項に記載の使用。
【０７０９】
２４６．前記検出可能なＰＤ－Ｌ１発現レベルが、検出可能なＰＤ－Ｌ１核酸発現レベルである、実施形態２３１に記載の使用。
【０７１０】
２４７．前記検出可能なＰＤ－Ｌ１核酸発現レベルが、ＲＮＡ－ｓｅｑ、ＲＴ－ｑＰＣＲ、ｑＰＣＲ、マルチプレックスｑＰＣＲもしくはＲＴ－ｑＰＣＲ、マイクロアレイ分析、ＳＡＧＥ、ＭａｓｓＡＲＲＡＹ技術、ＩＳＨ、またはそれらの組み合わせにより測定されている、実施形態２４６に記載の使用。
【０７１１】
２４８．前記肺癌が、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）である、実施形態１８５～２４７のいずれか一項に記載の使用。
【０７１２】
２４９．前記肺癌が、扁平上皮ＮＳＣＬＣである、実施形態１８５～２４８のいずれか一項に記載の使用。
【０７１３】
２５０．前記肺癌が、非扁平上皮ＮＳＣＬＣである、実施形態１８５～２４８のいずれか一項に記載の使用。
【０７１４】
２５１．前記肺癌が、局所進行切除不能ＮＳＣＬＣである、実施形態１８５～２５０のいずれか一項に記載の使用。
【０７１５】
２５２．前記肺癌が、ＩＩＩＢ期ＮＳＣＬＣである、実施形態１８５～２５１のいずれか一項に記載の使用。
【０７１６】
２５３．前記肺癌が、再発性または転移性ＮＳＣＬＣである、実施形態１８５～２５１のいずれか一項に記載の使用。
【０７１７】
２５４．前記肺癌が、ＩＶ期ＮＳＣＬＣである、実施形態１８５～２５１及び２５３のいずれか一項に記載の使用。
【０７１８】

２５５．前記対象が、ＩＶ期ＮＳＣＬＣを以前に治療されていない、実施形態１８５～２５４のいずれか一項に記載の使用。

【０７１９】

２５６．前記対象が、増感性上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）遺伝子変異または未分化リンパ腫キナーゼ（ＡＬＫ）遺伝子再構成を有していない、実施形態１８５～２５５のいずれか一項に記載の使用。

【０７２０】

２５７．前記対象が、ＮＳＣＬＣの肺リンパ上皮腫様癌サブタイプを有していない、実施形態１８５～２５６のいずれか一項に記載の使用。

【０７２１】

２５８．前記対象が、活動性ＥＢＶ感染症または既知のもしくは疑われる慢性活動性ＥＢＶ感染症に罹患していない、実施形態１８５～２５７のいずれか一項に記載の使用。

【０７２２】

２５９．前記対象が、ＥＢＶ　ＩｇＭに関して陰性であるか、またはＥＢＶ　ＰＣＲで陰性である、実施形態１８５～２５８のいずれか一項に記載の使用。

【０７２３】

２６０．前記対象が、ＥＢＶ　ＩｇＭに関して陰性であり、及びＥＢＶ　ＰＣＲで陰性である、実施形態１８５～２５９のいずれか一項に記載の使用。

【０７２４】

２６１．前記対象が、ＥＢＶ　ＩｇＧに関して陽性であるか、またはＥＢＮＡに関して陽性である、実施形態１８５～２６０のいずれか一項に記載の使用。

【０７２５】

２６２．前記対象が、ＥＢＶ　ＩｇＧに関して陽性であり、及びＥＢＮＡに関して陽性である、実施形態１８５～２６１のいずれか一項に記載の使用。

【０７２６】

２６３．前記対象が、ＥＢＶ　ＩｇＧに関して陰性であるか、またはＥＢＮＡに関して陰性である、実施形態１８５～２６０のいずれか一項に記載の使用。

【０７２７】

２６４．前記対象が、ＥＢＶ　ＩｇＧに関して陰性であり、及びＥＢＮＡに関して陰性である、実施形態１８５～２６０及び２６３のいずれか一項に記載の使用。

【０７２８】

２６５．前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体の投与により臨床応答を生じさせる、実施形態１８５～２６４のいずれか一項に記載の使用。

【０７２９】

２６６．前記臨床応答が、参照の奏効率（ＯＲＲ）と比較した、前記対象のＯＲＲの増加である、実施形態１８５～２６５のいずれか一項に記載の使用。

【０７３０】

２６７．前記参照のＯＲＲが、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を含むが抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を含まない治療を受けた対象の集団のＯＲＲ中央値である、実施形態１８５～２６６のいずれか一項に記載の使用。

【０７３１】

２６８．前記臨床応答が、参照の無増悪生存期間（ＰＦＳ）と比較した、前記対象のＰＦＳ期間の増加である、実施形態１８５～２６７のいずれか一項に記載の使用。

【０７３２】

２６９．前記参照のＰＦＳ期間が、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を含むが抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を含まない治療を受けた対象の集団のＰＦＳ期間中央値である、実施形態１８５～２６８のいずれか一項に記載の使用。

【０７３３】

２７０．ＮＳＣＬＣに罹患している対象の治療方法において使用するための医薬品の製造における抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及びアテゾリズマブの使用であって、前記方

法が、前記医薬品を１回以上の投薬サイクルで前記対象に投与することを含み、その場合、前記医薬品を、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で、及びアテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与するために製剤化し、前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体が：

配列番号１７または１８のアミノ酸配列を有するＶＨドメイン；及び

配列番号１９のアミノ酸配列を有するＶＬドメイン

を含む、前記使用。

【０７３４】

２７１．ＮＳＣＬＣに罹患している対象の治療方法において使用するための医薬品の製造におけるチラゴルマブ及びアテゾリズマブの使用であって、前記方法が、前記医薬品を１回以上の投薬サイクルで前記対象に投与することを含み、その場合、前記医薬品を、チラゴルマブを３週間ごとに６００ｍｇの固定用量で、及びアテゾリズマブを３週間ごとに１２００ｍｇの固定用量で投与するために製剤化する、前記使用。

【０７３５】

２７２．抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体、ならびに実施形態１～８６及び９２～９４のいずれか一項に記載の方法に従って、肺癌に罹患している対象に前記抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び前記抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体を投与するための指示書を含む添付文書を備えた、キット。

【０７３６】

明確な理解を目的として、前述の発明を例示及び実施例によってある程度詳細に記載してきたが、これらの記載及び実施例は、本発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。本明細書中で引用するすべての特許及び科学文献の開示は、その全体が参照により明示的に援用される。

【配列表】

0007391027000001.app

フロントページの続き

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 62/641,919
(32)優先日 平成30年3月12日(2018.3.12)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(72)発明者 パティル， ナムラタ スリヴァスタヴァ
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０－４９９０， サウス サンフランシスコ， ディーエヌエー ウェイ １
審査官 植原 克典
(56)参考文献 特表２０１６－５２５１１７（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１７／０５３７４８（WO，Ａ１）
特表２０１６－５２０８００（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１７／１５２０８８（WO，Ａ１）
ClinicalTrials.gov archive:History of Changes for Study: NCT02794571 - 1st February 2018, Authors: Genentech, Inc,，2018年02月， https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT02794571?V_12=View#StudyPageTop
(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ ３９／３９５
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）
ＵｎｉＰｒｏｔ／ＧｅｎｅＳｅｑ