

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-521773

(P2022-521773A)

(43)公表日 令和4年4月12日(2022.4.12)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	N Z N A	4 C 0 8 4
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1	4 C 0 8 5
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00		4 C 0 8 6
A 6 1 P	7/00 (2006.01)	A 6 1 P	7/00		4 C 2 0 6
A 6 1 K	31/57 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	4 H 0 4 5
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全155頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2021-549760(P2021-549760)		(71)出願人	509012625	
(86)(22)出願日	令和2年2月27日(2020.2.27)			ジェネンテック, インコーポレイテッド	
(85)翻訳文提出日	令和3年10月22日(2021.10.22)			アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウ	
(86)国際出願番号	PCT/US2020/020135			ス サンフランシスコ ディーエヌエー	
(87)国際公開番号	WO2020/176748			ウェイ 1	
(87)国際公開日	令和2年9月3日(2020.9.3)		(74)代理人	110002077	
(31)優先権主張番号	62/866,309			園田・小林特許業務法人	
(32)優先日	令和1年6月25日(2019.6.25)		(72)発明者	モン, レイモンド ディー.	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)			アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0	
(31)優先権主張番号	62/832,769			8 0 - 4 9 9 0, サウス サンフランシ	
(32)優先日	平成31年4月11日(2019.4.11)		(72)発明者	スコ, ディーエヌエー ウェイ 1	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)			シェ, ロバート ウェンチェン	
(31)優先権主張番号	62/811,513			アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0	
		最終頁に続く		8 0 - 4 9 9 0, 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 T I G I T 抗体と抗 C D 2 0 抗体又は抗 C D 3 8 抗体とによる処置のための投薬

(57)【要約】

本発明は、癌を処置するための投薬方法を提供する。特に、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体と抗 C D 2 0 抗体又は抗 C D 3 8 抗体との組合せを投与することによって、血液癌等の癌を有するヒト患者を処置する方法が提供される。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

血液癌を有する対象を処置するための方法であって、少なくとも 9 回の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、約 30 mg ～ 約 1200 mg の固定用量の抗 TIGIT アンタゴニスト抗体、及び約 8 mg / kg ～ 約 24 mg / kg の用量の抗 CD38 抗体を前記対象に投与することを含み、

(a) 前記抗 TIGIT アンタゴニスト抗体を 3 週間ごとに 1 回投与し、

(b) 前記抗 CD38 抗体を、投薬サイクル 1 ～ 3 のそれぞれの間に 1 週間ごとに 1 回、投薬サイクル 4 ～ 8 のそれぞれの間に 3 週間ごとに 1 回、及び投薬サイクル 9 からは 4 週間ごとに 1 回投与する、方法。

10

【請求項 2】

各投薬サイクルの長さが 21 日間である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記抗 TIGIT アンタゴニスト抗体が、各投薬サイクルの 1 日目又はその前後に投与される、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記抗 CD38 抗体が、投薬サイクル 1 ～ 3 のそれぞれの 1 日目、8 日目及び 15 日目又はそれらの前後、投薬サイクル 4 ～ 8 のそれぞれの 1 日目又はその前後、並びに投薬サイクル 9 の 1 日目又はその前後に投与される、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 5】

前記抗 TIGIT アンタゴニスト抗体及び前記抗 CD38 抗体の両方が、投薬サイクル 1 ～ 9 のそれぞれの 1 日目又はその前後に投与される、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記抗 TIGIT アンタゴニスト抗体が、前記抗 CD38 抗体の前に投与される、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

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 CD38 抗体の投与後の第 2 の観察期間を含む、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記第 1 の観察期間及び前記第 2 の観察期間がそれぞれ、約 30 分～約 60 分の長さである、請求項 7 に記載の方法。

30

【請求項 9】

前記抗 CD38 抗体を前記抗 TIGIT アンタゴニスト抗体の前に投与する、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 10】

前記方法が、前記抗 CD38 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、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記第 1 の観察期間及び前記第 2 の観察期間がそれぞれ、約 30 分～約 60 分の長さである、請求項 10 に記載の方法。

40

【請求項 12】

前記投薬レジメンが少なくとも 12 回の投薬サイクルを含む、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

前記投薬レジメンが少なくとも 16 回の投薬サイクルを含む、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

前記抗 CD38 抗体の各投与の前にコルチコステロイドを前記対象に投与することを更に含む、請求項 1 ～ 13 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

50

前記抗CD38抗体の各投与の前に解熱剤を前記対象に投与することを更に含む、請求項1～14のいずれか一項に記載の方法。

【請求項16】

前記抗CD38抗体の各投与の前に抗ヒスタミン剤を前記対象に投与することを更に含む、請求項1～15のいずれか一項に記載の方法。

【請求項17】

前記抗CD38抗体の各投与の前に、コルチコステロイド、解熱剤及び抗ヒスタミン剤を前記対象に投与することを更に含む、請求項1～16のいずれか一項に記載の方法。

【請求項18】

前記コルチコステロイドがメチルプレドニゾロンであり、前記解熱剤がアセトアミノフェンであり、及び／又は前記抗ヒスタミン剤がジフェンヒドラミンである、請求項14～17のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項19】

前記方法が、前記抗CD38抗体の投与後2日間のそれぞれの日にコルチコステロイドを前記対象に投与することを含む、請求項1～18のいずれか一項に記載の方法。

【請求項20】

前記方法が、前記抗CD38抗体を約16mg/kgの用量の前記対象に投与することを含む、請求項1～19のいずれか一項に記載の方法。

【請求項21】

前記抗CD38抗体が抗CD38アンタゴニスト抗体である、請求項1～20のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項22】

前記抗CD38抗体が、以下の相補性決定領域(CDR)を含む、請求項1～21のいずれか一項に記載の方法：

(a) SFAMS (配列番号20) のアミノ酸配列を含むCDR-H1；

(b) AISGSGGGTY YADSVKG (配列番号21) のアミノ酸配列を含むCDR-H2；

(c) DKILWFGE PVFDY (配列番号22) のアミノ酸配列を含むCDR-H3；

(d) RASQSVSSYL A (配列番号23) のアミノ酸配列を含むCDR-L1；

30

(e) DASNRA T (配列番号24) のアミノ酸配列を含むCDR-L2；及び

(f) QQR SNWPPT F (配列番号25) のアミノ酸配列を含むCDR-L3。

【請求項23】

前記抗CD38抗体が、以下の軽鎖可変領域フレームワーク領域(FR)を更に含む、請求項22に記載の方法：

(a) EIVLTQSPATLSLSLSPG ERATLS C (配列番号26) のアミノ酸配列を含むFR-L1；

(b) WYQQKPGQAPRL LIY (配列番号27) のアミノ酸配列を含むFR-L2；

(c) GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC (配列番号28) のアミノ酸配列を含むFR-L3；及び

40

(d) GQG TKVEIK (配列番号29) のアミノ酸配列を含むFR-L4。

【請求項24】

前記抗CD38抗体が、以下の重鎖可変領域FRを更に含む、請求項23に記載の方法：

(a) EVQLLES GGG LVP GGS LRLSCAVSGFTFN (配列番号30) のアミノ酸配列を含むFR-H1；

(b) WVRQAPGKGLEWVS (配列番号31) のアミノ酸配列を含むFR-H2；

(c) RFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYFC AK (配列番号32) のアミノ酸配列を含むFR-H3；及び

50

(d) WGQGTLVTVSS (配列番号33) のアミノ酸配列を含むFR-H4。

【請求項25】

前記抗CD38抗体が：

(a) EVQLLES GGG L V Q P G G S L R L S C A V S G F T F N S F A M S W V R Q A P G K G L E W V S A I S G S G G G T Y Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y F C A K D K I L W F G E P V F D Y W G Q G T L V T V S S (配列番号34) のアミノ酸配列と少なくとも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) EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYDASNRRATG IPARFSGSGSGSGTDFITLTIS SLEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGGTKVEIK (配列番号35) のアミノ酸配列と少なくとも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；又は

(c) (a) と同様のVHドメイン及び(b) と同様のVLドメインを更に含む、請求項22～24のいずれか一項に記載の方法。

【請求項26】

前記抗CD38抗体が、以下を含む、請求項25に記載の方法。

(a) 配列番号34のアミノ酸配列を含むVHドメイン；及び

(b) 配列番号35のアミノ酸配列を含むVLドメイン。

【請求項27】

前記抗CD38抗体が、モノクローナル抗体である、請求項1～26のいずれか一項に記載の方法。

【請求項28】

前記抗CD38抗体が、ヒト抗体である、請求項1～27のいずれか一項に記載の方法。

【請求項29】

前記抗CD38抗体が、完全長抗体である、請求項1～28のいずれか一項に記載の方法。

【請求項30】

前記抗CD38抗体が、ダラツムマブである、請求項1～29のいずれか一項に記載の方法。

【請求項31】

前記抗CD38抗体が、Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、一本鎖可変断片(scFv)、及び(Fab')₂断片からなる群から選択されるCD38に結合する抗体断片である、請求項1～28のいずれか一項に記載の方法。

【請求項32】

前記抗CD38抗体がIgGクラス抗体である、請求項1～31のいずれか一項に記載の方法。

【請求項33】

前記IgGクラス抗体がIgG1サブクラス抗体である、請求項32に記載の方法。

【請求項34】

前記方法が、前記抗CD38抗体を前記対象に静脈内投与することを含む、請求項1～33のいずれか一項に記載の方法。

【請求項35】

前記血液癌が骨髄腫である、請求項1～34のいずれか一項に記載の方法。

【請求項36】

前記骨髄腫が多発性骨髄腫(MM)である、請求項35に記載の方法。

【請求項37】

前記MMが、再発性又は難治性のMMである、請求項36に記載の方法。

【請求項38】

血液癌を有する対象を処置するための方法であって、少なくとも第1、第2及び第3の投

10

20

30

40

50

薬サイクルを含む投薬レジメンで、約 30 mg ～ 約 1200 mg の固定用量の抗 TIGIT アンタゴニスト抗体、及び約 250 mg / m² ～ 約 500 mg / m² の用量の抗 CD20 抗体を前記対象に投与することを含み、

(a) 前記抗 TIGIT アンタゴニスト抗体を 3 週間ごとに 1 回投与し、

(b) 前記抗 CD20 抗体を 1 週間ごとに 1 回投与する、方法。

【請求項 39】

(a) 前記投薬レジメンの各投薬サイクルが、単回用量の前記抗 TIGIT アンタゴニスト抗体を含み、

(b) 前記第 1 の投薬サイクルが、前記抗 CD20 抗体の第 1 の用量 (C1D1)、第 2 の用量 (C1D2) 及び第 3 の用量 (C1D3) を含み、

(c) 前記第 2 の投薬サイクルが、前記抗 CD20 抗体の第 1 の用量 (C2D1)、第 2 の用量 (C2D2) 及び第 3 の用量 (C2D3) を含み、

(d) 前記第 3 の投薬サイクルが、前記抗 CD20 抗体の少なくとも第 1 の用量 (C3D1) 及び第 2 の用量 (C3D2) を含む、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 40】

前記投薬レジメンが合計 8 用量の前記抗 CD20 抗体を含む、請求項 38 又は 39 に記載の方法。

【請求項 41】

各投薬サイクルの長さが 21 日間である、請求項 38 ～ 40 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 42】

前記方法が、各投薬サイクルの 1 日目又はその前後に前記抗 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、請求項 38 ～ 41 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 43】

前記方法が、前記抗 CD20 抗体の前記 C1D1、前記 C1D2 及び前記 C1D3 を、前記第 1 の投薬サイクルのそれぞれ 1 日目、8 日目及び 15 日目、又はそれらの前後に前記対象に投与することを含む、請求項 38 ～ 42 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 44】

前記方法が、前記抗 CD20 抗体の前記 C2D1、前記 C2D2 及び前記 C2D3 を、前記第 2 の投薬サイクルのそれぞれ 1 日目、8 日目及び 15 日目、又はそれらの前後に前記対象に投与することを含む、請求項 38 ～ 43 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 45】

前記方法が、前記抗 CD20 抗体の前記 C3D1 及び前記 C3D2 を、前記第 3 の投薬サイクルのそれぞれ 1 日目及び 8 日目、又はそれらの前後に前記対象に投与することを含む、請求項 38 ～ 44 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 46】

前記抗 TIGIT アンタゴニスト抗体及び前記抗 CD20 抗体の両方が、投薬サイクル 1、2 及び 3 のそれぞれの 1 日目又はその前後に投与される、請求項 38 ～ 45 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 47】

前記抗 TIGIT アンタゴニスト抗体を前記抗 CD20 抗体の前に投与する、請求項 46 に記載の方法。

【請求項 48】

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 CD20 抗体の投与後の第 2 の観察期間を含む、請求項 46 又は 47 に記載の方法。

【請求項 49】

前記第 1 の観察期間及び前記第 2 の観察期間がそれぞれ、約 30 分～約 60 分の長さである、請求項 48 に記載の方法。

【請求項 50】

前記投薬レジメンが少なくとも 12 回の投薬サイクルを含む、請求項 38 ～ 49 のいずれ

10

20

30

40

50

か一項に記載の方法。

【請求項 51】

前記投薬レジメンが少なくとも 16 回の投薬サイクルを含む、請求項 50 に記載の方法。

【請求項 52】

前記対象が、抗 TIGIT アンタゴニスト抗体に対する注入関連反応 (IRR) を有し、前記方法が、前記抗 TIGIT アンタゴニスト抗体のその後の投与の前に、抗ヒスタミン剤及び／又は解熱剤を前記対象に投与することを更に含む、請求項 38～51 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 53】

前記抗 CD20 抗体の各投与の前に、解熱剤及び抗ヒスタミン剤を前記対象に投与することを更に含む、請求項 38～52 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 54】

前記解熱剤がアセトアミノフェンであり、前記抗ヒスタミン剤がジフェンヒドラミンである、請求項 53 に記載の方法。

【請求項 55】

前記抗 CD20 抗体の各投与の前にグルココルチコイドを前記対象に投与することを更に含む、請求項 54 に記載の方法。

【請求項 56】

前記方法が、前記抗 CD20 抗体を約 375 mg / m² の用量で前記対象に投与することを含む、請求項 38～55 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 57】

前記抗 CD20 抗体が抗 CD20 アンタゴニスト抗体である、請求項 38～56 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 58】

前記抗 CD20 アンタゴニスト抗体が、以下の CDR を含む、請求項 38～57 のいずれか一項に記載の方法：

(a) SYN MH (配列番号 36) のアミノ酸配列を含む CDR-H1；

(b) AIYPGNG DTSYNQKFKG (配列番号 37) のアミノ酸配列を含む CDR-H2；

(c) STYYGG DWYFNV (配列番号 38) のアミノ酸配列を含む CDR-H3；

30

(d) RASSSVSYIH (配列番号 39) のアミノ酸配列を含む CDR-L1；

(e) ATSNLAS (配列番号 40) のアミノ酸配列を含む CDR-L2；及び

(f) QQWTSNPPT (配列番号 41) のアミノ酸配列を含む CDR-L3。

【請求項 59】

前記抗 CD20 抗体が、以下の軽鎖可変領域 FR を更に含む、請求項 58 に記載の方法：

(a) QIVLSQSPAILSASPGEKVMTTC (配列番号 42) のアミノ酸配列を含む FR-L1；

(b) WFQQKPGSSPKPWIIY (配列番号 43) のアミノ酸配列を含む FR-L2；

(c) GVPVRFSGSGSGTSLTISRVEAEDAATYYC (配列番号 44) のアミノ酸配列を含む FR-L3；及び

40

(d) FGGGTKLEIK (配列番号 45) のアミノ酸配列を含む FR-L4。

【請求項 60】

前記抗 CD20 抗体が、以下の重鎖可変領域 FR を更に含む、請求項 59 に記載の方法：

(a) QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFT (配列番号 46) のアミノ酸配列を含む FR-H1；

(b) WVKQTPGRGLEWIG (配列番号 47) のアミノ酸配列を含む FR-H2；

(c) KATLTADKSSSTAYMQLSSSLTSEDSAVYYCAR (配列番号 48) のアミノ酸配列を含む FR-H3；及び

50

(d) W G A G T T V T V S (配列番号 49) のアミノ酸配列を含む F R - H 4。

【請求項 61】

前記抗 C D 20 抗体が：

(a) Q V Q L Q Q P G A E L V K P G A S V K M S C K A S G Y T F T S Y N M H W V K Q T P G R G L E W I G A I Y P G N G D T S Y N Q K F K G K A T L T A D K S S S T A Y M Q L S S L T S E D S A V Y Y C A R S T Y Y G G D W Y F N V W G A G T T V T V S (配列番号 50) のアミノ酸配列と少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H ドメイン；

(b) Q I V L S Q S P A I L S A S P G E K V T M T C R A S S S V S Y I H W F Q Q K P G S S P K P W I Y A T S N L A S G V P V R F S G S G S G T S Y S L T I S R V E A E D A A T Y Y C Q Q W T S N P P T F G G G T K L E I K (配列番号 51) のアミノ酸配列と少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L ドメイン；又は

(c) (a) と同様の V H ドメイン及び (b) と同様の V L ドメインを更に含む、請求項 58～60 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 62】

前記抗 C D 20 抗体が、以下を含む、請求項 61 に記載の方法：

(a) 配列番号 50 のアミノ酸配列を含む V H ドメイン；及び

(b) 配列番号 51 のアミノ酸配列を含む V L ドメイン。

【請求項 63】

前記抗 C D 20 抗体が、モノクローナル抗体である、請求項 38～62 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 64】

前記抗 C D 20 抗体が、キメラ抗体である、請求項 38～63 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 65】

前記抗 C D 20 抗体が、完全長抗体である、請求項 38～64 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 66】

前記抗 C D 20 抗体が、リツキシマブである、請求項 38～65 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 67】

前記抗 C D 20 抗体が、F a b、F a b'、F a b' - S H、F v、一本鎖可変断片 (s c F v)、及び (F a b')₂ 断片からなる群から選択される C D 20 に結合する抗体断片である、請求項 38～64 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 68】

前記抗 C D 20 抗体が I g G クラス抗体である、請求項 38～67 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 69】

前記 I g G クラス抗体が I g G 1 サブクラス抗体である、請求項 68 に記載の方法。

【請求項 70】

前記方法が、前記抗 C D 20 抗体を前記対象に静脈内投与することを含む、請求項 38～69 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 71】

前記血液癌がリンパ腫である、請求項 38～70 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 72】

前記リンパ腫が非ホジキンリンパ腫 (N H L) である、請求項 71 に記載の方法。

【請求項 73】

前記 N H L が、再発性又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (D L B C L) である、請求項 72 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 7 4】

前記 NHL が、再発性又は難治性の濾胞性リンパ腫（FL）である、請求項 7 2 に記載の方法。

【請求項 7 5】

前記方法が、抗 TIGIT アンタゴニスト抗体を約 30 mg ～約 600 mg の固定用量で前記対象に投与することを含む、請求項 1 ～ 7 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 6】

前記方法が、抗 TIGIT アンタゴニスト抗体を約 600 mg の固定用量で前記対象に投与することを含む、請求項 7 5 に記載の方法。

【請求項 7 7】

前記抗 TIGIT アンタゴニスト抗体が、以下の CDR を含む、請求項 1 ～ 7 6 のいずれか一項に記載の方法：

（a）SNSAAWN（配列番号 1）のアミノ酸配列を含む CDR-H1；

（b）KTY YRFKWYSDYAVSVKG（配列番号 2）のアミノ酸配列を含む CDR-H2；

（c）ESTTYDLLAGPFDY（配列番号 3）のアミノ酸配列を含む CDR-H3；

（d）KSSQTVLYSSNNKKYLA（配列番号 4）のアミノ酸配列を含む CDR-L1；

（e）WASTRES（配列番号 5）のアミノ酸配列を含む CDR-L2；及び

（f）QQYYSTPFT（配列番号 6）のアミノ酸配列を含む CDR-L3。

【請求項 7 8】

前記抗 TIGIT アンタゴニスト抗体が、以下の軽鎖可変領域 FR：

（a）DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC（配列番号 7）のアミノ酸配列を含む FR-L1；

（b）WYQQKPGQPPLLIY（配列番号 8）のアミノ酸配列を含む FR-L2；

（c）GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSSLQAEDVAVYYC（配列番号 9）のアミノ酸配列を含む FR-L3；及び

（d）FGPGTKVEIK（配列番号 10）のアミノ酸配列を含む FR-L4

を更に含む、請求項 1 ～ 7 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 9】

前記抗 TIGIT アンタゴニスト抗体が、以下の重鎖可変領域 FR：

（a）X₁VQLQQSGPGLVKPSQTLSSLTCAISGDSVS（配列番号 11）のアミノ酸配列を含む FR-H1（配列中、X₁はQ又はEである）；

（b）WIRQSPSRGLEWLG（配列番号 12）のアミノ酸配列を含む FR-H2；

（c）RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR（配列番号 13）のアミノ酸配列を含む FR-H3；及び

（d）WGQGTLLVTVSS（配列番号 14）のアミノ酸配列を含む FR-H4

を更に含む、請求項 7 8 に記載の方法。

【請求項 8 0】

X₁がQである、請求項 7 9 に記載の方法。

【請求項 8 1】

X₁がEである、請求項 7 9 に記載の方法。

【請求項 8 2】

前記抗 TIGIT アンタゴニスト抗体が、以下を含む、請求項 7 7 ～ 8 1 のいずれか一項に記載の方法：

（a）EVQLQQSGPGLVKPSQTLSSLTCAISGDSVSSNSAAWN
WIRQSPSRGLEWLGKTY YRFKWYSDYAVSVKGRITINPD

S K N Q F S L Q L N S V T P E D T A V F Y C T R E S T T Y D L L A G P F D Y W G
Q G T L V T V S S (配列番号 17) 若しくは Q V Q L Q Q S G P G L V K P S Q T L S
L T C A I S G D S V S S N S A A W N W I R Q S P S R G L E W L G K T Y Y R F K W
Y S D Y A V S V K G R I T I N P D T S K N Q F S L Q L N S V T P E D T A V F Y C
T R E S T T Y D L L A G P F D Y W G Q G T L V T V S S (配列番号 18) のアミノ酸
配列と少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H ドメイン；

(b) D I V M T Q S P D S L A V S L G E R A T I N C K S S Q T V L Y S S N N K K
Y L A W Y Q Q K P G Q P P N L L I Y W A S T R E S G V P D R F S G S G S G T D F
T L T I S S L Q A E D V A V Y Y C Q Q Y Y S T P F T F G P G T K V E I K (配列番
号 19) のアミノ酸配列と少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V
L ドメイン；又は

10

(c) (a) と同様の V H ドメイン及び (b) と同様の V L ドメイン。

【請求項 83】

前記抗 T I G I T アンタゴニスト抗体が、以下を含む、請求項 82 に記載の方法：

(a) 配列番号 17 又は 18 のアミノ酸配列を含む V H ドメイン；及び

(b) 配列番号 19 のアミノ酸配列を含む V L ドメイン。

【請求項 84】

前記抗 T I G I T アンタゴニスト抗体がモノクローナル抗体である、請求項 1～83 のい
ずれか一項に記載の方法。

【請求項 85】

20

前記抗 T I G I T アンタゴニスト抗体がヒト抗体である、請求項 1～84 のいずれか一項
に記載の方法。

【請求項 86】

前記抗 T I G I T アンタゴニスト抗体が完全長抗体である、請求項 1～85 のいずれか一
項に記載の方法。

【請求項 87】

前記抗 T I G I T アンタゴニスト抗体が、チラゴルマブである、請求項 1～79 及び 81
～86 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 88】

前記抗 T I G I T アンタゴニストが、F a b、F a b'、F a b' - S H、F v、一本鎖可
変断片 (s c F v)、及び (F a b')₂ 断片からなる群から選択される T I G I T に結
合する抗体断片である、請求項 1～85 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 89】

前記抗 T I G I T アンタゴニスト抗体が I g G クラス抗体である、請求項 1～88 のい
ずれか一項に記載の方法。

【請求項 90】

前記 I g G クラス抗体が I g G 1 サブクラス抗体である、請求項 89 に記載の方法。

【請求項 91】

前記抗 T I G I T アンタゴニスト抗体が静脈内投与される、請求項 1～90 のいずれか一
項に記載の方法。

40

【請求項 92】

再発性又は難治性の M M を有する対象を処置するための方法であって、前記方法が、少
なくとも 9 回の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、600 m g の固定用量のチラゴルマブ
及び 16 m g / k g の用量のダラツムマブを前記対象に投与することを含み、各投薬サイ
クルの長さは 21 日間であり、

(a) チラゴルマブを、各投薬サイクルの 1 日目又はその前後に投与し、

(b) ダラツムマブを、投薬サイクル 1～3 のそれぞれの 1 日目、8 日目及び 15 日目、
又はそれらの前後、投薬サイクル 4～8 のそれぞれの間の 1 日目又はその前後、及び投薬
サイクル 9 の 1 日目又はその前後からは 4 週間ごとに 1 回投与する、方法。

【請求項 93】

50

再発性又は難治性の NHL を有する対象を処置する方法であって、前記方法が、少なくとも第 1、第 2 及び第 3 の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、600 mg の固定用量のチラゴルマブ及び 375 mg / m² の用量のリツキシマブを前記対象に投与することを含み、各投薬サイクルの長さは 21 日間であり、

(a) 各投薬サイクルは、各投薬サイクルの 1 日目又はその前後に投与される単回用量のチラゴルマブを含み、

(b) 前記第 1 の投薬サイクルが、第 1 の用量 (C1D1)、第 2 の用量 (C1D2) 及び第 3 の用量 (C1D3) のリツキシマブを含み、前記 C1D1、前記 C1D2 及び前記 C1D3 を、前記第 1 の投薬サイクルのそれぞれ 1 日目、8 日目及び 15 日目、又はそれらの前後に投与し、

(c) 前記第 2 の投薬サイクルが、第 1 の用量 (C2D1)、第 2 の用量 (C2D2) 及び第 3 の用量 (C2D3) のリツキシマブを更に含み、前記 C2D1、前記 C2D2 及び前記 C2D3 を、前記第 2 の投薬サイクルのそれぞれ 1 日目、8 日目及び 15 日目、又はそれらの前後に投与し、

(d) 前記第 3 の投薬サイクルが、第 1 の用量 (C3D1) 及び第 2 の用量 (C3D2) のリツキシマブを更に含み、前記 C3D1 及び前記 C3D2 を、前記第 3 の投薬サイクルのそれぞれ 1 日目及び 8 日目、又はそれらの前後に投与し、

前記投薬レジメンが合計 8 用量のリツキシマブを含む、方法。

【請求項 94】

前記投薬レジメンが少なくとも 12 回の投薬サイクルを含む、請求項 92 又は 93 に記載の方法。

【請求項 95】

前記投薬レジメンが少なくとも 16 回の投薬サイクルを含む、請求項 94 に記載の方法。

【請求項 96】

抗 TIGIT アンタゴニスト抗体と、抗 CD38 抗体と、請求項 1～37 及び 75～95 のいずれか一項に記載の方法に従って血液癌を有する対象に前記抗 TIGIT アンタゴニスト抗体及び前記抗 CD38 抗体を投与するための説明書を含む添付文書とを備えた、キット。

【請求項 97】

前記抗 TIGIT アンタゴニスト抗体がチラゴルマブであり、前記抗 CD38 抗体がダラツムマブである、請求項 96 に記載のキット。

【請求項 98】

抗 TIGIT アンタゴニスト抗体と、抗 CD20 抗体と、請求項 38～95 のいずれか一項に記載の方法に従って血液癌を有する対象に前記抗 TIGIT アンタゴニスト抗体及び前記抗 CD20 抗体を投与するための説明書を含む添付文書とを備えた、キット。

【請求項 99】

前記抗 TIGIT アンタゴニスト抗体がチラゴルマブであり、前記抗 CD20 抗体がリツキシマブである、請求項 98 に記載のキット。

【請求項 100】

再発性又は難治性の MM を有する対象を処置するための方法であって、前記方法が、1 回以上の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、600 mg の固定用量のチラゴルマブを前記対象に投与することを含み、各投薬サイクルの長さは 21 日間であり、各投薬サイクルの 1 日目又はその前後にチラゴルマブを投与する、方法。

【請求項 101】

再発性又は難治性の NHL を有する対象を処置するための方法であって、前記方法が、1 回以上の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、600 mg の固定用量のチラゴルマブを前記対象に投与することを含み、各投薬サイクルの長さは 21 日間であり、各投薬サイクルの 1 日目又はその前後にチラゴルマブを投与する、方法。

【請求項 102】

チラゴルマブが単剤療法として投与される、請求項 100 又は 101 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 103】

前記方法が、チラゴルマブの投与後の観察期間を含む、請求項 100～102 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 104】

前記観察期間が、約 30 分～約 60 分の長さである、請求項 103 に記載の方法。

【請求項 105】

前記投薬レジメンが少なくとも 12 回の投薬サイクルを含む、請求項 100～104 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 106】

前記投薬レジメンが少なくとも 16 回の投薬サイクルを含む、請求項 105 に記載の方法。

10

【請求項 107】

前記対象が、チラゴルマブに対する注入関連反応（IRR）を有し、前記方法が、チラゴルマブのその後の投与の前に、抗ヒスタミン剤及び／又は解熱剤を前記対象に投与することを更に含む、請求項 100～106 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 108】

前記方法が、チラゴルマブを前記対象に静脈内投与することを含む、請求項 100～107 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

配列表

本出願は、ASCII形式にて電子的に提出されており、その全体が参照により本明細書に組み込まれる配列表を含む。2020年2月26日に作成された当該ASCIIコピーは、50474-195WO5__Sequence__Listing__02.26.2020__ST25という名称であり、39,754バイトのサイズである。

【0002】

発明の分野

本発明は、血液癌の処置に関する。より具体的には、本発明は、抗T細胞免疫受容体と、Ig及びITIMドメイン（TIGIT）アンタゴニスト抗体、並びに抗CD20抗体又は抗CD38抗体との組合せを投与することによる、血液癌（例えば、骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫（MM）、例えば、再発性又は難治性のMM）、又はリンパ腫（例えば、非ホジキンリンパ腫（NHL）、例えば、再発性若しくは難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、又は再発性若しくは難治性の濾胞性リンパ腫（FL）））を有する患者の処置に関する。

30

【背景技術】

【0003】

癌は、細胞亜集団の制御されない増殖を特徴とする。癌は、先進国世界における死因の第1位、及び発展途上国における死因の第2位であり、毎年1千4百万を超える新たな癌症例が診断され、8百万を超える癌死亡が生じている。したがって、リンパ腫及び骨髄腫等の血液癌の処置を含む癌ケアは、著しい社会的負担の増加を意味する。

40

【0004】

成人における最も一般的な血液癌は非ホジキンリンパ腫（NHL）である。びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）は、最も一般的な高悪性度のNHLであり、毎年診断される全NHLの約30%を占め、濾胞性リンパ腫（FL）は、低悪性度NHL（iNHL）の最も一般的なサブタイプであり、これは全NHLの約1/3を占める。DLBCLを有する患者のほぼ40%が、最終的には再発性疾患又は第一選択の処置に対して難治性である疾患で死亡し、FLは、現在利用可能な治療法では依然として不治の疾患のままである。別の血液癌である多発性骨髄腫（MM）は、米国では毎年ほぼ20,000人が罹患しており、世界中では毎年約160,000人がMMと診断されている。MMは、処置

50

の進歩にもかかわらず不治のままであり、推定生存期間中央値は、標準リスクの骨髄腫では８～１０年、高リスク疾患では２～３年である。

【０００５】

したがって、骨髄腫（例えば、ＭＭ）及びリンパ腫（例えば、ＮＨＬ、例えば、ＤＬＢＣＬ又はＦＬ）等の血液癌の処置のためのより好ましいベネフィットーリスクプロファイルを達成する有効な免疫療法及びそれを投与する方法の開発について、当分野で満たされていないニーズがある。

【発明の概要】

【０００６】

本発明は、抗ＣＤ３８抗体（例えば、ダラツムマブ）又は抗ＣＤ２０抗体（例えば、リツキシマブ）と組み合わせて抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）を投与することによって、血液癌（例えば、骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫（ＭＭ）、例えば、再発性若しくは難治性のＭＭ）又はリンパ腫（例えば、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、例えば、再発性若しくは難治性のびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、又は再発性若しくは難治性の濾胞性リンパ腫（ＦＬ）））を有する対象を処置する方法に関する。

【０００７】

第１の態様では、本開示は、血液癌を有する対象を処置する方法であって、少なくとも９回の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、約３０ｍｇ～約１２００ｍｇの固定用量の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び約８ｍｇ／ｋｇ～約２４ｍｇ／ｋｇの用量の抗ＣＤ３８抗体を対象に投与することを含み、（ａ）抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を３週間ごとに１回投与し、（ｂ）抗ＣＤ３８抗体を、投薬サイクル１～３の各投薬サイクル中に１週間ごとに１回、投薬サイクル４～８の各投薬サイクル中に３週間ごとに１回、及び投薬サイクル９からは４週間ごとに１回投与する方法、を特徴とする。

【０００８】

いくつかの態様では、各投薬サイクルの長さは２１日間である。いくつかの態様では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、各投薬サイクルの１日目又はその前後に投与される。いくつかの態様では、抗ＣＤ３８抗体が、投薬サイクル１～３のそれぞれの１日目、８日目及び１５日目又はそれらの前後、投薬サイクル４～８のそれぞれの１日目又はそれらの前後、並びに投薬サイクル９の１日目又はその前後に投与される。他の態様では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体及び抗ＣＤ３８抗体の両方が、投薬サイクル１～９のそれぞれの１日目又はその前後に投与される。

【０００９】

いくつかの態様では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体は、抗ＣＤ３８抗体の前に投与される。いくつかの態様では、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ＣＤ３８抗体の投与後の第２の観察期間を含む。いくつかの態様では、第１の観察期間及び第２の観察期間はそれぞれ、約３０分～約６０分の長さである。

【００１０】

いくつかの態様では、抗ＣＤ３８抗体を抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体の前に投与する。いくつかの態様では、方法は、抗ＣＤ３８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。いくつかの態様では、第１の観察期間及び第２の観察期間はそれぞれ、約３０分～約６０分の長さである。

【００１１】

いくつかの態様では、投薬レジメンは少なくとも１２回の投薬サイクルを含む。いくつかの態様では、投薬レジメンは少なくとも１６回の投薬サイクルを含む。

【００１２】

いくつかの態様では、方法は、抗ＣＤ３８抗体の各投与の前にコルチコステロイドを対象に投与することを更に含む。いくつかの態様では、方法は、抗ＣＤ３８抗体の各投与の前に解熱剤を対象に投与することを更に含む。いくつかの態様では、方法は、抗ＣＤ３８抗体の各投与の前に抗ヒスタミン剤を対象に投与することを更に含む。いくつかの態様では

10

20

30

40

50

、方法は、抗CD38抗体の各投与の前に、コルチコステロイド、解熱剤及び抗ヒスタミン剤を対象に投与することを更に含む。いくつかの態様では、コルチコステロイドはメチルプレドニゾンであり、解熱剤はアセトアミノフェンであり、抗ヒスタミン剤はジフェンヒドラミンである。いくつかの態様では、方法は、抗CD38抗体の投与後2日間のそれぞれの日にコルチコステロイドを対象に投与することを含む。

【0013】

いくつかの態様では、方法は、抗CD38抗体を約16mg/kgの用量で対象に投与することを含む。

【0014】

いくつかの態様では、抗CD38抗体は抗CD38アンタゴニスト抗体である。いくつかの態様では、抗CD38抗体が、以下の相補性決定領域(CDR)を含む：(a)SFAMMS(配列番号20)のアミノ酸配列を含むCDR-H1；(b)AISGSGGGTY YADSVKG(配列番号21)のアミノ酸配列を含むCDR-H2；(c)DKILWFGE PVFDY(配列番号22)のアミノ酸配列を含むCDR-H3；(d)RASQSVSSYL A(配列番号23)のアミノ酸配列を含むCDR-L1；(e)DASNRA T(配列番号24)のアミノ酸配列を含むCDR-L2；及び(f)QQR SNWPP TF(配列番号25)のアミノ酸配列を含むCDR-L3。いくつかの態様では、抗CD38抗体は、以下の軽鎖可変領域フレームワーク領域(FR)を更に含む：(a)EIVLTQSPATLSLSLSPG ERATLSC(配列番号26)のアミノ酸配列を含むFR-L1；(b)WYQQKPGQAPRL LIY(配列番号27)のアミノ酸配列を含むFR-L2；(c)GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVY YC(配列番号28)のアミノ酸配列を含むFR-L3；及び(d)GQG TKVEIK(配列番号29)のアミノ酸配列を含むFR-L4。いくつかの態様では、抗CD38抗体は、以下の重鎖可変領域FRを更に含む：(a)EVQLLESGGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFN(配列番号30)のアミノ酸配列を含むFR-H1；(b)WVRQAPGKGLEWVS(配列番号31)のアミノ酸配列を含むFR-H2；(c)RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAK(配列番号32)のアミノ酸配列を含むFR-H3；及び(d)WGQGTLVTVSS(配列番号33)のアミノ酸配列を含むFR-H4。

【0015】

いくつかの態様では、抗CD38抗体は以下を更に含む：(a)EVQLLESGGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFNSFAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGGGTYYADSVKG RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAKDKILWFGE PVFDYWGQGTLVTVSS(配列番号34)のアミノ酸配列と少なくとも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)EIVLTQSPATLSLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRA TGI PARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVY YCQQR SNWPPPTFGQG TKVEIK(配列番号35)のアミノ酸配列と少なくとも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；又は(c)(a)と同様のVHドメイン及び(b)と同様のVLドメイン。

【0016】

いくつかの態様では、抗CD38抗体は以下を含む：(a)配列番号34のアミノ酸配列を含むVHドメイン；及び(b)配列番号35のアミノ酸配列を含むVLドメイン。

【0017】

いくつかの態様では、抗CD38抗体はモノクローナル抗体である。いくつかの態様では、抗CD38抗体はヒト抗体である。いくつかの態様では、抗CD38抗体は完全長抗体である。いくつかの態様では、抗CD38抗体はダラツムマブである。

【0018】

いくつかの態様では、抗CD38抗体は、Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、一本

10

20

30

40

50

鎖可変断片 (s c F v)、及び (F a b')₂断片からなる群から選択される C D 3 8 に結合する抗体断片である。

【0019】

いくつかの態様では、抗 C D 3 8 抗体は I g G クラス抗体である。いくつかの態様では、抗 I g G 抗体は I g G 1 サブクラス抗体である。

【0020】

いくつかの態様では、方法は、抗 C D 3 8 抗体を対象に静脈内投与することを含む。

【0021】

いくつかの態様では、血液癌は骨髄腫である。いくつかの態様では、骨髄腫は、多発性骨髄腫 (M M) である。いくつかの態様では、M M は、再発性又は難治性の M M である。

【0022】

別の態様では、本開示は、血液癌を有する対象を処置するための方法であって、少なくとも第 1、第 2 及び第 3 の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、約 3 0 m g ~ 約 1 2 0 0 m g の固定用量の抗 T I G I T アンタゴニスト抗体、及び約 2 5 0 m g / m² ~ 約 5 0 0 m g / m² の用量の抗 C D 2 0 抗体を対象に投与することを含み、(a) 抗 T I G I T アンタゴニスト抗体を 3 週間ごとに 1 回投与し、(b) 抗 C D 2 0 抗体を 1 週間ごとに 1 回投与する、方法の特徴とする。

【0023】

いくつかの態様では、(a) 投薬レジメンの各投薬サイクルは、単回用量の抗 T I G I T アンタゴニスト抗体を含み、(b) 第 1 の投薬サイクルは、抗 C D 2 0 抗体の第 1 の用量 (C 1 D 1)、第 2 の用量 (C 1 D 2) 及び第 3 の用量 (C 1 D 3) を含み、(c) 第 2 の投薬サイクルは、抗 C D 2 0 抗体の第 1 の用量 (C 2 D 1)、第 2 の用量 (C 2 D 2) 及び第 3 の用量 (C 2 D 3) を含み、(d) 第 3 の投薬サイクルは、抗 C D 2 0 抗体の少なくとも第 1 の用量 (C 3 D 1) 及び第 2 の用量 (C 3 D 2) を含む。いくつかの態様では、投薬レジメンは合計 8 用量の抗 C D 2 0 抗体を含む。いくつかの態様では、各投薬サイクルの長さは 2 1 日間である。

【0024】

いくつかの態様では、各投薬サイクルの 1 日目又はその前後に抗 T I G I T アンタゴニスト抗体を対象に投与することを含む。いくつかの態様では、抗 C D 2 0 抗体の C 1 D 1、C 1 D 2 及び C 1 D 3 を、第 1 の投薬サイクルのそれぞれ 1 日目、8 日目及び 1 5 日目又はそれらの前後に対象に投与することを含む。いくつかの態様では、方法は、抗 C D 2 0 抗体の C 2 D 1、C 2 D 2 及び C 2 D 3 を、第 2 の投薬サイクルのそれぞれ 1 日目、8 日目及び 1 5 日目又はそれらの前後に対象に投与することを含む。いくつかの態様では、方法は、抗 C D 2 0 抗体の C 3 D 1 及び C 3 D 2 を、第 3 の投薬サイクルのそれぞれ 1 日目及び 8 日目又はそれらの前後に対象に投与することを含む。いくつかの態様では、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体及び抗 C D 2 0 抗体の両方が、投薬サイクル 1、2、及び 3 のそれぞれの 1 日目又はその前後に投与される。

【0025】

いくつかの態様では、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体は、抗 C D 2 0 抗体の前に投与される。いくつかの態様では、方法は、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体の投与後の第 1 の観察期間及び抗 C D 2 0 抗体の投与後の第 2 の観察期間を含む。いくつかの態様では、第 1 の観察期間及び第 2 の観察期間はそれぞれ、約 3 0 分 ~ 約 6 0 分の長さである。

【0026】

いくつかの態様では、投薬レジメンは、少なくとも 1 2 回の投薬サイクルを含む。いくつかの態様では、投薬レジメンは、少なくとも 1 6 回の投薬サイクルを含む。

【0027】

いくつかの態様では、対象は、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体に対する注入関連反応 (I R R) を有し、方法は、対象に、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体のその後の投与の前に、抗ヒスタミン剤及び／又は解熱剤を投与することを更に含む。

【0028】

10

20

30

40

50

いくつかの態様では、方法は、抗CD20抗体の各投与の前に、解熱剤及び抗ヒスタミン剤を対象に投与することを更に含む。いくつかの態様では、解熱剤はアセトアミノフェンであり、抗ヒスタミン剤はジフェンヒドラミンである。いくつかの態様では、方法は、抗CD20抗体の各投与の前にグルココルチコイドを対象に投与することを更に含む。

【0029】

いくつかの態様では、方法は、抗CD20抗体を約375mg/m²の用量で対象に投与することを含む。

【0030】

いくつかの態様では、抗CD20抗体は抗CD20アンタゴニスト抗体である。いくつかの態様では、抗CD20抗体は、以下のCDRを含む：(a)SYNMH(配列番号36)のアミノ酸配列を含むCDR-H1；(b)AIYPGNG DTSYNQKFKG(配列番号37)のアミノ酸配列を含むCDR-H2；(c)STYYGG DWYFNV(配列番号38)のアミノ酸配列を含むCDR-H3；(d)RASSSVS YI H(配列番号39)のアミノ酸配列を含むCDR-L1；(e)ATSNLAS(配列番号40)のアミノ酸配列を含むCDR-L2；及び(f)QQWTSNPPT(配列番号41)のアミノ酸配列を含むCDR-L3。いくつかの態様では、抗CD20抗体は、以下の軽鎖可変領域FRを更に含む：(a)QIVLSQSPA ILSASPG EKVTMT C(配列番号42)のアミノ酸配列を含むFR-L1；(b)WFQQKPGSSPKPW IY(配列番号43)のアミノ酸配列を含むFR-L2；(c)GVPVRFSGSGSGT SYSLTISRVEAEDAATYYC(配列番号44)のアミノ酸配列を含むFR-L3；及び(d)FGGGTKLEIK(配列番号45)のアミノ酸配列を含むFR-L4。いくつかの態様では、抗CD20抗体は、以下の重鎖可変領域FRを更に含む：(a)QVQLQQPGAELVKPGASVKM SCKASGYTFT(配列番号46)のアミノ酸配列を含むFR-H1；(b)WVKQTPGRGLEWIG(配列番号47)のアミノ酸配列を含むFR-H2；(c)KATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDS AVYYCAR(配列番号48)のアミノ酸配列を含むFR-H3；及び(d)WGAGTTTVTVS(配列番号49)のアミノ酸配列を含むFR-H4を含む。

【0031】

いくつかの態様では、抗CD20抗体は以下を更に含む：(a)QVQLQQPGAELVKPGASVKM SCKASGYTFTSYNMHWVKQTPG RGLEWIGA IYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDS AVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTTVTVS(配列番号50)のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン；(b)QIVLSQSPA ILSASPG EKVTMT C RASSSVS YI HWFQQKPGSSPKPW IYATSNLASGVPVRFSGSGSGT SYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIK(配列番号51)のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン；又は(c)(a)と同様のVHドメイン及び(b)と同様のVLドメイン。

【0032】

いくつかの態様では、抗CD20抗体は以下を含む：(a)配列番号50のアミノ酸配列を含むVHドメイン；及び(b)配列番号51のアミノ酸配列を含むVLドメイン。

【0033】

いくつかの態様では、抗CD20抗体はモノクローナル抗体である。いくつかの態様では、抗CD20抗体はキメラ抗体である。いくつかの態様では、抗CD20抗体は完全長抗体である。いくつかの態様では、抗CD20抗体はリツキシマブである。

【0034】

いくつかの態様では、抗CD20抗体は、Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、一本鎖可変断片(scFv)、及び(Fab')₂断片からなる群から選択されるCD20に結合する抗体断片である。

【0035】

10

20

30

40

50

いくつかの態様では、抗CD20抗体はIgGクラス抗体である。いくつかの態様では、抗IgG抗体はIgG1サブクラス抗体である。

【0036】

いくつかの態様では、方法は、抗CD20抗体を対象に静脈内投与することを含む。

【0037】

いくつかの態様では、血液癌はリンパ腫である。いくつかの態様では、リンパ腫は非ホジキンリンパ腫（NHL）である。いくつかの実施形態において、NHLは、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）である。いくつかの態様では、NHLは、再発性又は難治性の濾胞性リンパ腫（FL）である。

【0038】

いくつかの態様では、方法は、抗TIGITアンタゴニスト抗体を対象に約30mg〜約600mgの固定用量で投与することを含む。いくつかの態様では、方法は、抗TIGITアンタゴニスト抗体を対象に約600mgの固定用量で投与することを含む。

【0039】

いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体は、以下のCDRを含む：（a）SNSAAWN（配列番号1）のアミノ酸配列を含むCDR-H1；（b）KTYRFRKWDYAVSVKGRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR（配列番号2）のアミノ酸配列を含むCDR-H2；（c）ESTTYDLLAGPFDYWGQGTLLVTVSS（配列番号3）のアミノ酸配列を含むCDR-H3；（d）KSSQTVLYSSNNKKYLA（配列番号4）のアミノ酸配列を含むCDR-L1、（e）WASTRES（配列番号5）のアミノ酸配列を含むCDR-L2；及び（f）QQYYSTPFT（配列番号6）のアミノ酸配列を含むCDR-L3。いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体は、以下の軽鎖可変領域FRを更に含む：（a）DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTVLYSSNNKKYLA（配列番号7）のアミノ酸配列を含むFR-L1；（b）WYQQKPGQPNNLLIYWASTRES（配列番号8）のアミノ酸配列を含むFR-L2；（c）GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSSLQAEDVAVYYC（配列番号9）のアミノ酸配列を含むFR-L3；及び（d）FGPGTKVEIK（配列番号10）のアミノ酸配列を含むFR-L4。いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体は、以下の重鎖可変領域FRを更に含む：（a）X₁VQLQQSGPGLVKPSQTLSSLTCAISGDSVSS（配列番号11）のアミノ酸配列を含むFR-H1（配列中、X₁はQ又はEである）；（b）WIRQSPSRGLEWLG（配列番号12）のアミノ酸配列を含むFR-H2（配列番号12）；（c）RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR（配列番号13）のアミノ酸配列を含むFR-H3（配列番号13）；及び（d）WGQGTLLVTVSS（配列番号14）のアミノ酸配列を含むFR-H4。いくつかの態様では、X₁はQである。いくつかの態様では、X₁はEである。

【0040】

いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体は以下を含む：（a）EVQLQQSGPGLVKPSQTLSSLTCAISGDSVSSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGKTYRFRKWDYAVSVKGRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTRESTTYDLLAGPFDYWGQGTLLVTVSS（配列番号17）若しくはQVQLQQSGPGLVKPSQTLSSLTCAISGDSVSSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGKTYRFRKWDYAVSVKGRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTRESTTYDLLAGPFDYWGQGTLLVTVSS（配列番号18）のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン；（b）DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTVLYSSNNKKYLA（配列番号19）の配列と少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン；又は（c）（a）と同様のVHドメイン及び（b）と同様のVLドメイン。

【0041】

10

20

30

40

50

いくつかの態様では、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体は以下を含む：（a）配列番号 17 又は 18 のアミノ酸配列を含む V H ドメイン；及び（b）配列番号 19 のアミノ酸配列を含む V L ドメイン。

【0042】

いくつかの態様では、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体はモノクローナル抗体である。いくつかの態様では、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体はヒト抗体である。いくつかの態様では、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体は完全長抗体である。いくつかの態様では、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体はチラゴルマブである。

【0043】

いくつかの態様では、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体は、F a b、F a b'、F a b' - 10 S H、F v、一本鎖可変断片（s c F v）、及び（F a b'）₂断片からなる群から選択される T I G I T に結合する抗体断片である。

【0044】

いくつかの態様では、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体は I g G クラス抗体である。いくつかの態様では、抗 I g G 抗体は I g G 1 サブクラス抗体である。

【0045】

いくつかの態様では、方法は、抗 T I G I T 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。

【0046】

別の態様では、本開示は、再発性又は難治性の M M を有する対象を処置するための方法であって、方法が、少なくとも 9 回の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、600 m g の固定用量のチラゴルマブ及び 16 m g / k g の用量のダラツムマブを対象に投与することを含み、各投薬サイクルの長さが 21 日間であり、（a）チラゴルマブは、各投薬サイクルの 1 日目又はその前後に投与される；（b）ダラツムマブは、投薬サイクル 1～3 のそれぞれの 1 日目、8 日目、及び 15 日目又はそれらの前後、投薬サイクル 4～8 のそれぞれの間の 1 日目又はその前後、及び投薬サイクル 9 の 1 日目又はその前後からは 4 週間ごとに 1 回投与される、方法を提供する。 20

【0047】

別の態様では、本開示は、再発性又は難治性の N H L を有する対象を処置する方法であって、方法が、少なくとも第 1、第 2 及び第 3 の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、600 m g の固定用量のチラゴルマブ及び 375 m g / m² の用量のリツキシマブを対象に投与することを含み、各投薬サイクルの長さが 21 日間であり、（a）各投薬サイクルが、各投薬サイクルの 1 日目又はその前後に投与される単回用量のチラゴルマブを含み、（b）第 1 の投薬サイクルが、第 1 の用量（C 1 D 1）、第 2 の用量（C 1 D 2）、及び第 3 の用量（C 1 D 3）のリツキシマブを含み、C 1 D 1、C 1 D 2、及び C 1 D 3 が、第 1 の投薬サイクルのそれぞれ、1 日目、8 日目及び 15 日目、又はそれらの前後に投与され、（c）第 2 の投薬サイクルが、第 2 の投薬サイクルのそれぞれ、1 日目、8 日目及び 15 日目、又はそれらの前後に投与される第 1 の用量（C 2 D 1）、第 2 の用量（C 2 D 2）、及び第 3 の用量（C 2 D 3）のリツキシマブを更に含み、（d）第 3 の投薬サイクルが第 1 の用量（C 3 D 1）及び第 2 の用量（C 3 D 2）のリツキシマブを更に含み、C 3 D 1 及び C 3 D 2 が第 3 の投薬サイクルのそれぞれ、1 日目及び 8 日目、又はそれらの前後に投与される、該投薬レジメンが合計 8 用量のリツキシマブを含む、方法が提供される。 30 40

【0048】

いくつかの態様では、投薬レジメンは、少なくとも 12 回の投薬サイクルを含む。いくつかの態様では、投薬レジメンは、少なくとも 16 回の投薬サイクルを含む。

【0049】

別の態様では、本開示は、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体と、抗 C D 38 抗体と、本明細書に開示される方法のいずれかに従って血液癌を有する対象に抗 T I G I T アンタゴニスト抗体及び抗 C D 38 抗体を投与するための説明書を含む添付文書を備えるキットを提 50

供する。いくつかの態様では、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体がチラゴルマブであり、抗 C D 3 8 抗体がダラツムマブである。

【0050】

別の態様では、本開示は、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体と、抗 C D 3 8 抗体又は抗 C D 2 0 抗体と、本明細書に開示される方法のいずれかに従って血液癌を有する対象に抗 T I G I T アンタゴニスト抗体及び抗 C D 3 8 抗体又は抗 C D 2 0 抗体を投与するための説明書を含む添付文書を備えるキットを提供する。いくつかの態様では、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体が、チラゴルマブであり、抗 C D 2 0 抗体が、リツキシマブである。

【0051】

別の態様では、本開示は、再発性又は難治性の M M を有する対象を処置するための方法であって、方法が、1 回以上の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、6 0 0 m g の固定用量のチラゴルマブを対象に投与することを含み、各投薬サイクルの長さが 2 1 日間であり、各投薬サイクルの 1 日目又はその前後にチラゴルマブを投与する、方法を提供する。いくつかの態様では、チラゴルマブは、単剤療法として投与される。

10

【0052】

別の態様では、本開示は、再発性又は難治性の N H L を有する対象を処置するための方法であって、方法が、1 回以上の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、6 0 0 m g の固定用量のチラゴルマブを対象に投与することを含み、各投薬サイクルの長さが 2 1 日間であり、各投薬サイクルの 1 日目又はその前後にチラゴルマブを投与する、方法を提供する。いくつかの態様では、チラゴルマブは、単剤療法として投与される。

20

【0053】

いくつかの態様では、方法は、チラゴルマブの投与後の観察期間を含む。いくつかの態様では、観察期間は、約 3 0 分～約 6 0 分の長さである。

【0054】

いくつかの態様では、投薬レジメンは、少なくとも 1 2 回の投薬サイクルを含む。いくつかの態様では、投薬レジメンは、少なくとも 1 6 回の投薬サイクルを含む。

【0055】

いくつかの態様では、対象は、チラゴルマブに対する注入関連反応 (I R R) を有し、方法が、対象に、チラゴルマブのその後の投与の前に、抗ヒスタミン剤及び／又は解熱剤を投与することを更に含む。

30

【0056】

いくつかの態様では、方法は、チラゴルマブを対象に静脈内投与することを含む。

【図面の簡単な説明】

【0057】

【図 1】図 1 は、抗 C D 3 8 抗体 (例えば、ダラツムマブ) と抗 T I G I T アンタゴニスト抗体 (例えば、チラゴルマブ) との併用療法の投与スケジュールを概説する図である。

【発明を実施するための形態】

【0058】

I. 一般的な手法

本明細書に記載又は参照される技術及び手順は、一般によく理解されており、当業者によって従来の方法論、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 Manua

40

50

l, and Animal Cell Culture (R. I. Freshney, ed. (1987)) ; Oligonucleotide Synthesis (M. J. Gait, ed. , 1984) ; Methods in Molecular Biology, Humana Press ; Cell Biology : A Laboratory Notebook (J. E. Cellis, ed. , 1998) Academic Press ; Animal Cell Culture (R. I. Freshney) , ed. , 1987) ; Introduction to Cell and Tissue Culture (J. P. Mather and P. E. Roberts, 1998) Plenum Press ; Cell and Tissue Culture : Laboratory Procedures (A. Doyle, J. B. Griffiths, and D. G. Newell, eds. , 1993-8) J. Wiley and Sons ; Handbook of Experimental Immunology (D. M. Weir and C. C. Blackwell, eds.) ; Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells (J. M. Miller and M. P. Calos, eds. , 1987) ; PCR : The Polymerase Chain Reaction, (Mullis et al. , eds. , 1994) ; Current Protocols in Immunology (J. E. Coligan et al. , eds. , 1991) ; Short Protocols in Molecular Biology (Wiley and Sons, 1999) ; Immunobiology (C. A. Janeway and P. Travers, 1997) ; Antibodies (P. Finch, 1997) ; Antibodies : A Practical Approach (D. Catty , ed. , IRL Press, 1988-1989) ; Monoclonal Antibodies : A Practical Approach (P. Shepherd and C. Dean, eds. , Oxford University Press, 2000) ; Using Antibodies : A Laboratory Manual (E. Harlow and D. Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999) ; The Antibodies (M. Zanetti and J. D. Capra, eds. , Harwood Academic Publishers, 1995) ; and Cancer : Principles and Practice of Oncology (V. T. DeVita et al. , eds. , J. B. Lippincott Company, 1993) に記載されている。

10

20

30

【0059】

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。本明細書で 사용되는場合、単数形「a」、「an」、及び「the」は、別途示されない限り、複数のものを含む。

【0060】

本明細書で使用される「約」という用語は、この技術分野の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。本明細書における「約」が付く値又はパラメータへの言及は、その値又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。

【0061】

本明細書で互換的に使用される、バイオマーカーの「量」、「レベル」、又は「発現レベル」は、生物学的試料中の検出可能なレベルである。「発現」とは、一般に、情報（例えば、遺伝子コード情報及び／又はエピジェネティック情報）が、細胞中に存在し、そこで機能する構造に変換されるプロセスを指す。したがって、本明細書で 사용되는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、又は更にポリヌクレオ

40

50

チド及び／若しくはポリペプチド修飾（例えば、ポリペプチドの翻訳後修飾）を指す場合がある。転写ポリヌクレオチド、翻訳ポリペプチド、又はポリヌクレオチド及び／若しくはポリペプチド修飾（例えば、ポリペプチドの翻訳後修飾）の断片はまた、それらが代替的スプライシングによって生成される転写物若しくは分解転写物に由来しようが、又は例えば、タンパク質分解による、ポリペプチドの翻訳後プロセッシングに由来しようが、発現したとみなされる。「発現した遺伝子」とは、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もの、及びまたRNAに転写されるが、ポリペプチドに翻訳されないもの（例えば、転移及びリボソームRNA）を含む。発現レベルは、当業者に知られており、本明細書にも開示される方法によって測定され得る。バイオマーカーの発現レベル又は量は、特定の治療（例えば、抗TIGITアンタゴニスト抗体及び抗CD38又は抗CD20抗体の1回以上の投薬サイクルを含む治療）に応答するか又はそれから利益を得る可能性が高い癌（例えば、血液癌（例えば、骨髄腫（例えば、MM、例えば、再発性若しくは難治性のMM）、又はリンパ腫（例えば、NHL、例えば、再発性若しくは難治性のDLBCL、又は再発性若しくは難治性のFL）を有する対象を同定／特徴付けるために使用することができる。

10

20

30

40

50

【0062】

試料における本明細書に記載の様々なバイオマーカーの存在及び／又は発現レベル／量は、いくつかの方法論によって分析され得、これらの多くは、当該技術分野で知られ、当業者に理解されており、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、インサイチュハイブリダイゼーション、蛍光インサイチュハイブリダイゼーション（FISH）、サザン分析、ノーザン分析、全ゲノム配列決定、大規模並列DNA配列決定（例えば、次世代配列決定）、NANOSTRING（登録商標）、例えば、分岐状DNA、SISBA、TMA等の、定量的リアルタイムPCR（qRT-PCR）及び他の増幅型検出方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／又は遺伝子発現連続分析（「SAGE」）、並びにタンパク質、遺伝子、及び／又は組織アレイ分析によって行われ得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。遺伝子及び遺伝子生成物の状態を評価するための典型的なプロトコルは、例えば、Ausubel et al., eds., 1995, Current Protocols In Molecular Biologyの第2部（ノーザンブロット法）、第4部（サザンブロット法）、第15部（免疫ブロット法）、及び第18部（PCR分析）において見出される。Rules Based Medicine又はMeso Scale Discovery（「MSD」）から入手可能なアッセイ等の多重化免疫アッセイも使用され得る。

【0063】

本明細書に使用される「TIGIT」又は「Ig及びITIMドメインを有するT細胞免疫受容体」は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及び齧歯類（例えば、マウス及びラット）等の哺乳動物を含む、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、当該技術分野において、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、VSI9、VSTM3、及びWUCAMとしても知られている。この用語は、「完全長」の未処理のTIGIT（例えば、配列番号52のアミノ酸配列を有する完全長ヒトTIGIT）、並びに細胞内での処理から生じる任意の形態のTIGIT（例えば、配列番号53のアミノ酸配列を有する、シグナル配列を有しないプロセッシングされたヒトTIGIT）を包含する。この用語は、TIGITの天然に存在する変異体、例えば、スプライス変異体又は対立遺伝子変異体も包含する。例示的なヒトTIGITのアミノ酸配列は、例えば、UniProt受託番号Q495A1に見出すことができる。

【0064】

「アンタゴニスト」という用語は、最も広義に使用され、本明細書に開示される天然ポリペプチドの生物活性を部分的又は完全に遮断、阻害、又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は、具体的には、アンタゴニスト抗体又は抗体断片（例えば、抗原結合断片）、天然ポリペプチドの断片又はアミノ酸配列変異体、ペプチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、有機小分子等が挙げられる。ポリペプチドのアンタゴニストを同定する方法は、ポリペプチドを候補アンタゴニスト分子と接触させること、及び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。

【0065】

「抗TIGITアンタゴニスト抗体」という用語は、TIGITの生物学的活性を実質的に又は完全に阻害するように十分な親和性でTIGITに結合することができる抗体又はその抗原結合断片若しくは変異体を指す。例えば、抗TIGITアンタゴニスト抗体は、T細胞による機能不全状態（例えば、増殖、サイトカイン産生、標的細胞殺傷）から抗原刺激への機能的応答を実質的に又は完全に回復させるために、PVR、PVR L2、及び／又はPVR L3を介したシグナル伝達を遮断し得る。いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体は、別のTIGIT活性に影響を及ぼすことなく、1つのTIGIT活性に拮抗し得ることが当業者によって理解されるであろう。例えば、本明細書中に記載される特定の方法又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、例えば、他のTIGIT相互作用のいずれかに影響を及ぼすことなく、又は最小限に影響を及ぼす、PVR相互作用、PVR L3相互作用又はPVR L2相互作用の1つに応答してTIGIT活性に拮抗する抗TIGITアンタゴニスト抗体である。一態様では、非関連非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、例えばラジオイムノアッセイ（RIA）によって測定した場合に、TIGITへの抗体の結合の約10%未満である。特定の態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体に結合するTIGITは、 $\leq 1 \mu\text{M}$ 、 $\leq 100 \text{ nM}$ 、 $\leq 10 \text{ nM}$ 、 $\leq 1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.01 \text{ nM}$ 又は $\leq 0.001 \text{ nM}$ （例えば、 10^{-8} M 以下、例えば $10^{-8} \text{ M} \sim 10^{-13} \text{ M}$ 、例えば $10^{-9} \text{ M} \sim 10^{-13} \text{ M}$ ）の解離定数（ K_D ）を有する。特定の態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体は、異なる種からのTIGITの間で保存されているTIGITのエピトープ、又は交差種反応性を可能にするTIGIT上のエピトープに結合する。

【0066】

「CD20」及び「CD20抗原」は、本明細書では互換的に使用され、末梢血又はリンパ系器官由来のB細胞の90%超の表面に見られる分子量約35 kDの膜貫通ホスホタンパク質を指す。CD20はB細胞発生前の初期に発現され、形質細胞分化まで残り、ヒト幹細胞、リンパ球前駆細胞又は正常形質細胞上には見られない。CD20は、正常B細胞及び悪性B細胞の両方に存在し、90%を超えるB細胞NH Lで発現される。CD20は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）並びにげっ歯類（例えば、マウス及びラット）等の哺乳類を含む、任意の脊椎動物源由来の任意のネイティブCD20を指す。この用語は、「完全長」の、未処理CD20、及び、細胞内での処理によりもたらされる任意の形態のCD20を包含する。この用語は、CD20の天然に存在する変異体、例えば、スプライス変異体又は対立遺伝子変異体も包含する。文献中のCD20の他の名称としては、「Bリンパ球限定分化抗原」及び「Bp35」が挙げられる。CD20抗原は、MS4A1遺伝子によってコードされる。例示的なヒトMS4A1の核酸配列をNCBI参照配列：NM__152866.2又は配列番号54に示す。MS4A1によってコードされる例示的なCD20タンパク質のアミノ酸配列は、UniProtアクセッション番号P11836又は配列番号55に示される。CD20抗原は、例えばClark and Ledbetter, Adv. Can. Res. 52: 81-149 (1989) 及びValentine et al. J. Biol. Chem. 264 (19): 11282-11287 (1989)に記載されている。

10

20

30

40

50

【0067】

「抗CD20抗体」及び「CD20結合抗体」は、本明細書では互換的に使用され、抗体が抗原を発現する細胞を標的とする際の治療剤として有用であり、以下に記載されるアッセイにおいて陰性対照タンパク質等の他のタンパク質と顕著に交差反応しないように十分な親和性でCD20に結合する全ての抗体を包含する。例えば、抗CD20抗体は、悪性B細胞の表面のCD20に結合し、補体依存性溶解、抗体依存性細胞傷害(ADCC)、及びFc架橋によって媒介されるアポトーシスの活性化を介してB細胞溶解を媒介し、循環Bリンパ球の枯渇をもたらし得る。特定の態様では、CD20に結合する抗CD20抗体は、 $\leq 1 \mu\text{M}$ 、 $\leq 100 \text{ nM}$ 、 $\leq 10 \text{ nM}$ 、 $\leq 1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.01 \text{ nM}$ 又は $\leq 0.001 \text{ nM}$ (例えば、 10^{-8} M 以下、例えば $10^{-8} \text{ M} \sim 10^{-13} \text{ M}$ 、例えば $10^{-9} \text{ M} \sim 10^{-13} \text{ M}$)の解離定数(K_D)を有する。特定の態様では、CD20に結合する抗CD20抗体は、 10 nM 未満の K_D を有する。特定の態様では、結合は、 7.5 nM 未満、 5 nM 未満、 $1 \sim 5 \text{ nM}$ 、又は 1 nM 未満の K_D である。特定の態様では、抗CD20抗体は、ヒトCD20とカニクイザルCD20の両方に結合し得る。抗CD20抗体には、抗CD20アンタゴニスト抗体も含まれる。抗体の一方のアームがCD20に結合する二重特異性抗体も企図される。抗CD20抗体のこの定義には、前述の抗体の機能的断片も包含される。

10

【0068】

CD20抗原に結合する抗体の例としては、以下のものが挙げられる：現在「リツキシマブ」と呼ばれている「C2B8」(「リツキサン(登録商標)」)(参照により本明細書に明示的に組み込まれる米国特許第5,736,137号)；「Y2B8」又は「イブリツモマブチウキセタン」ZEVALLIN(登録商標)(参照により本明細書に明示的に組み込まれる米国特許第5,736,137号)と命名されたイットリウム-[90]-標識2B8マウス抗体；「トシツモマブ」(Beckman Coulter)とも呼ばれるマウスIgG2a「B1」は、任意に131Iで標識されて、「131I-B1」抗体(ヨウ素I131トシツモマブ、BEXXAR(商標))を生成する(参照により本明細書に明示的に組み込まれる米国特許第5,595,721号)；マウスモノクローナル抗体「1F5」(Press et al., Blood 69(2):584-591(1987)及び「フレームワークパッチ(framework patched)」又はヒト化1F5(国際公開第03/002607号、Leung, S.)を含むその変異体；ATCC寄託HB-96450)；マウス2H7及びキメラ2H7抗体(参照により本明細書に明示的に組み込まれる米国特許第5,677,180号)；ヒト化2H7；humax-CD20又は「オフアツムマブ」ARZERRA(登録商標)(Genmab、デンマーク)；AME-133(Applied Molecular Evolution)；A20抗体又はその変異体、例えばキメラ又はヒト化A20抗体(それぞれ、cA20、hA20)(米国特許出願公開第2003/0219433号、Immunomedics)；並びにthe International Leukocyte Typing Workshop(Valentine et al., In: Leukocyte Typing III(McMichael, Ed., p.440, Oxford University Press(1987))から入手可能なモノクローナル抗体L27、G28-2、93-1B3、B-C1又はNU-B2。

20

30

40

【0069】

本明細書における「リツキシマブ」又は「RITUXAN(登録商標)」という用語は、CD20抗原に対する遺伝子操作されたキメラマウス/ヒトモノクローナル抗体を指し、参照により本明細書に明確に組み込まれる米国特許第5,736,137号において「C2B8」と呼ばれ、CD20に結合する能力を保持するその断片を含む。

【0070】

本明細書で使用される場合、「CD38」は、CD4+、CD8+、Bリンパ球、及びナチュラルキラー(NK)細胞を含む多くの免疫細胞の表面に見られるCD38糖タンパク質を指し、特に明記しない限り、霊長類(例えば、ヒト)及びげっ歯類(例えば、マウス

50

及びラット)等の哺乳動物を含む任意の脊椎動物源由来の任意の天然CD38を含む。CD38は、正常なリンパ系及び骨髄系細胞と比較して、骨髄腫細胞上でより高いレベルでより均一に発現される。この用語は、「完全長」の、未処理CD38、及び、細胞内での処理によりもたらされる任意の形態のCD38を包含する。この用語は、CD38の天然に存在する変異体、例えば、スプライス変異体又は対立遺伝子変異体も包含する。CD38は、当該技術分野では、分化クラスター38、ADP-リボシルシクラーゼ1、cADPr加水分解酵素1、及び環状ADP-リボース加水分解酵素1とも呼ばれる。CD38はCD38遺伝子によってコードされる。例示的なヒトCD38の核酸配列は、NCBI参照配列NM_001775.4又は配列番号56に示される。CD38によってコードされる例示的なヒトCD38タンパク質のアミノ酸配列は、UniProt受託番号P28907又は配列番号57に示されている。

10

【0071】

「抗CD38抗体」という用語は、抗体が抗原を発現する細胞を標的とする際の治療剤として有用であり、以下に記載されるアッセイにおいて陰性対照タンパク質等の他のタンパク質と顕著に交差反応しないように十分な親和性でCD38に結合する全ての抗体を包含する。例えば、抗CD38抗体は、MM細胞の表面のCD38に結合し、補体依存性細胞傷害、ADCC、抗体依存性細胞食作用(ADCP)、及びFc架橋によって媒介されるアポトーシスの活性化を介して細胞溶解を媒介し、悪性細胞の枯渇及び全体的な癌負荷の減少をもたらし得る。抗CD38抗体はまた、リボシルシクラーゼ酵素活性の阻害及びCD38の環状アデノシンリン酸リボース(cADPR)加水分解酵素活性の刺激を介してCD38酵素活性を調節し得る。特定の態様では、CD38に結合する抗CD38抗体は、 $\leq 1 \mu\text{M}$ 、 $\leq 100 \text{ nM}$ 、 $\leq 10 \text{ nM}$ 、 $\leq 1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.01 \text{ nM}$ 又は $\leq 0.001 \text{ nM}$ (例えば、 10^{-8} M 以下、例えば $10^{-8} \text{ M} \sim 10^{-13} \text{ M}$ 、例えば $10^{-9} \text{ M} \sim 10^{-13} \text{ M}$)の解離定数(K_D)を有する。特定の態様では、抗CD38抗体は、ヒトCD38とチンパンジーCD38の両方に結合し得る。抗CD38抗体には、抗CD38アンタゴニスト抗体も含まれる。抗体の一方のアームがCD38に結合する二重特異性抗体も企図される。抗CD38抗体のこの定義には、前述の抗体の機能的断片も包含される。CD38に結合する抗体の例としては、ダラツムマブ(DARZALEX(登録商標))(米国特許第7,829,673号及び米国特許出願公開第20160067205号A1、参照により本明細書に明示的に組み込まれる)；「MOR202」(参照により本明細書に明示的に組み込まれる米国特許第8,263,746号)；及びイサツキシマブ(SAR-650984)(参照により本明細書に明示的に組み込まれる米国特許第8,153,765号)が挙げられる。

20

30

【0072】

本明細書で使用される場合、「投与する」は、化合物(例えば、抗TIGIT抗体、抗CD20抗体、又は抗CD38抗体)又は組成物(例えば、医薬組成物、例えば、抗TIGIT抗体、抗CD20抗体及び／又は抗CD38抗体を含む医薬組成物)の投与量を対象に与える方法を意味する。本明細書に記載の方法で利用される化合物及び／又は組成物は、例えば、静脈内(例えば、静脈内注入による)、皮下、筋肉内、皮内、動脈内、腹腔内、病変内、頭蓋内、関節内、前立腺内、胸膜内、気管内、鼻腔内、硝子体内、腔内、直腸内、局所的、腫瘍内、腹膜内、結膜下、小胞内、粘膜内、心膜内、臍下、眼球内、経口、局所的、吸入、注射、注入、連続注入、標的細胞を直接浸す局所的な灌流、カテーテル、灌注、クリーム(cream)、又は脂質組成物で投与することができる。投与方法は、様々な因子(例えば、投与される化合物又は組成物、及び処置される状態、疾患、又は障害の重症度)に応じて変わり得る。

40

【0073】

本明細書における治療剤(例えば、抗TIGITアンタゴニスト抗体)の「固定」又は「フラット」用量は、患者の体重又は体表面積(BSA)に関係なく患者に投与される用量を指す。したがって、固定用量又はフラット用量は、 mg/kg 用量又は mg/m^2 用量としてではなく、治療剤の絶対量(例えば、 mg)として提供される。

50

【0074】

本明細書で使用される場合、「処置」又は「処置する」という用語は、臨床病理の過程の間に処置される個体又は細胞の自然な経過を変えるように設計された、臨床的介入を指す。処置の望ましい効果としては、疾患進行速度の遅延又は低減、疾患状態の回復又は緩和、及び予後の寛解又は改善が挙げられる。例えば、個体は、癌性細胞の増殖の低減（若しくはその破壊）、疾患から生じる症状の減少、疾患を患う者の生活の質の向上、疾患を処置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／又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、癌と関連する1つ以上の症状が軽減又は排除された場合に、「処置」が成功したものとする。

【0075】

本明細書で使用される場合、「と組み合わせる」又は「と併せて」とは、ある処置様式を、別の処置様式と共に投与することを意味する。したがって、「組み合わせる」又は「と併せて」とは、個体への1つの処置様式の施行前、施行中、又は施行後の別の処置様式の施行を指す。

【0076】

「障害」又は「疾患」は、ある程度の異常な細胞増殖に関連する障害、例えば癌、例えば血液癌、例えば骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫（MM）、例えば、再発性又は難治性のMM）、又はリンパ腫（例えば、NHL、例えば、再発性若しくは難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、又は再発性若しくは難治性の濾胞性リンパ腫（FL））を含むがこれらに限定されない処置から利益を得る任意の状態である。

【0077】

免疫機能障害との関連での「機能障害」という用語は、抗原刺激への免疫応答性が低減した状態を指す。

【0078】

本明細書で使用される場合、「機能不全性」という用語にはまた、抗原認識に対する不応性又は無応答性、特に、抗原認識を下流T細胞エフェクター機能、例えば増殖、サイトカイン産生（例えばガンマイインターフェロン）、及び／又は標的細胞殺滅に変換する能力の障害も含まれる。

【0079】

「癌」及び「癌性」という用語は、制御されていない細胞成長を典型的に特徴とする哺乳動物における生理学的状態を指すか、又は説明する。癌の例としては、癌腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、及び白血病、又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。そのような癌のより具体的な例としては、骨髄腫及びB細胞リンパ腫（MM（例えば、再発性又は難治性のMM）、DLBCL（例えば、再発性又は難治性のDLBCL）、FL（例えば、再発性又は難治性のFL）、低悪性度／濾胞性非ホジキンリンパ腫（NHL）；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；高悪性度小型非切断細胞NHL；巨大腫瘍病変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）；急性筋原性白血病（AML）；有毛細胞白血病；慢性骨髄芽球性白血病（CML）；肺癌、例えば、扁平上皮NSCLC又は非扁平上皮NSCLCを含む非小細胞肺癌（NSCLC）等の肺癌（局所進行切除不能NSCLC（例えば、ステージIIIB NSCLC）、又は反復性若しくは転移性NSCLC（例えば、ステージIV NSCLC）を含む）、肺腺癌、又は扁平上皮癌（例、上皮扁平上皮癌）；食道癌；腹膜の癌；肝細胞癌；胃腸癌及び胃腸間質癌を含む胃癌又は胃癌；膵臓癌；膠芽腫；子宮頸癌；卵巣癌；肝臓癌；膀胱癌（例えば、尿路上皮癌（UBC）、筋肉浸潤性膀胱癌（MIBC）、及びBCG不応性非筋肉浸潤性膀胱癌（NMIBC））；尿路癌；肝細胞癌；乳癌（例、HER2+乳癌、並びにエストロゲン受容体（ER-）、プロゲステロン受容体（PR-）、及びHER2（HER2-）が陰性であるトリプルネガティブ乳癌（TNBC））；結腸癌；直腸癌；結腸直腸癌；子宮内膜癌又は子宮癌；唾液腺癌；腎臓又は腎

10

20

30

40

50

癌（例、腎細胞癌（RCC））；前立腺癌；外陰癌；甲状腺癌；肝癌；肛門癌；陰茎癌；表在性拡大黒色腫、悪性黒子黒色腫、末端黒子型黒色腫、及び結節型黒色腫を含む黒色腫；移植後リンパ増殖性障害（PTLD）；及び骨髓異形成症候群（MDS）、並びに、母斑症（phakomatoses）、浮腫（脳腫瘍に関連するもの等）、Meigs症候群、脳癌、頭頸部癌、及び関連する転移に関連する異常な血管増殖を含む血液癌が含まれるが、これらに限定されない。

【0080】

「腫瘍」という用語は、悪性又は良性にかかわらず、全ての腫瘍性細胞の成長及び増殖、並びに全ての前癌性及び癌性の細胞及び組織を指す。「癌」、「癌性」、「細胞増殖性障害」、「増殖性障害」、及び「腫瘍」という用語は、本明細書で言及される場合、相互排他的ではない。

10

【0081】

「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、治療的概念として、腫瘍免疫は、そのような回避が減弱し、腫瘍が免疫系によって認識かつ攻撃されるときに「処置される」。腫瘍認識の例としては、腫瘍結合、腫瘍収縮、及び腫瘍クリアランスが挙げられる。

【0082】

本明細書で使用される場合、「転移」は、その原発部位から体内の他の場所への癌の拡がりを意味する。癌細胞は、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焦点で成長する（転移する）場合がある。転移は、局所的又は遠位であり得る。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。新たな部位で、細胞は、血液供給を確立し、成長して、生命を脅かす塊を形成し得る。腫瘍細胞内の刺激性と阻害性との両方の分子経路がこの挙動を制御し、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。

20

【0083】

「抗癌療法」という用語は、癌（例えば、血液癌、例えば骨髓腫（例えば、MM、例えば、再発性又は難治性のMM）、又はリンパ腫（例えば、NHL、例えば、再発性若しくは難治性のDLBCL又は再発性若しくは難治性のFL）を処置するのに有用な療法を指す。抗癌治療剤の例としては、限定されるものではないが、例えば、免疫調節剤（例えば、免疫調節剤（例えば、1つ以上の免疫共阻害受容体（例えば、TIGIT、PD-L1、PD-1、CTLA-4、LAG3、TIM3、BTLA、及び／又はVISTAから選択される1つ以上の免疫共阻害受容体）を減少又は阻害する薬剤）、CTLA-4アンタゴニスト等、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、若しくは抗PD-L1アンタゴニスト抗体、又は1つ以上の免疫共賦活受容体（例えば、CD226、OX-40、CD28、CD27、CD137、HVEM、及び／又はGITRから選択される1つ以上の免疫共刺激受容体）を増加又は活性化する薬剤、OX-40アゴニスト等、例えば、OX-40アゴニスト抗体）、化学療法剤、成長阻害剤、細胞毒性剤、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、及びその他癌を処置するための薬剤が挙げられる。これらの組合せも、本発明に含まれる。

30

40

【0084】

本明細書で使用される「細胞毒性剤」という用語は、細胞の機能を阻害若しくは阻止し、及び／又は細胞死若しくは破壊を引き起こす物質を指す。細胞毒性剤としては、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）；化学療法剤又は薬物（例えば、メトトレキサート、アドリアマイシン、ビンカルカロイド（ビンクリスチン、ビンブラスチン、エトポシド）、ドキシソルビシン、メルファラン、マイトマイシンC、クロラムブシル、ダウノルビシン又は他の挿入剤）；成長阻害剤；酵素及びその断片、例えば核分解酵素；抗生物質；細菌、真菌、植物又は動物由来の低分子毒素又は酵素

50

的活性毒素等の毒素（その断片及び／又は変異体を含む）；並びに下記に開示される様々な抗腫瘍剤又は抗癌剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0085】

「化学療法剤」としては、癌の処置に有用な化学化合物が挙げられる。化学療法剤の例としては、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、エピガロカテキンガレート、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）、ラジコール、乳酸脱水素酵素A（LDH-A）、フルベストラント（FASLODEX（登録商標）AstraZeneca）、スニチブ（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）、ノバルティス）、フィナサン酸塩（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（SCH66336）、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、チオテパ及びCYTOXAN（登録商標）シクロホスファミド等のアルキル化剤；ブスルファン、インプロスルファン及びピボスルファン等のアルキルスルホン酸塩；ベンゾドパ、カルボクロン、メトレドパ及びウレドパ等のアジリジン類；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスファミド、トリエチレンチオホスファミド及びトリメチルメラミン等のエチレンイミン類及びメチルメラミン類；アセトジェニン類（特にブラータシン及びブラータシノン）；カンプトテシン類（トポテカン及びイリノテカン）；プリオスタチン；カリースタチン；CC-1065（そのアドゼレシン、カルゼレシン及びビゼレシンの合成アナログを含む）；クリプトフィシン類（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5 α -レダクターゼ）；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（合成アナログ、KW-2189及びCB1-TM1を含む）；エレタロピン；パンクラチスタチン；サルコジクチン；スポンギスタチン、クロラムブシル、クロマファジン、クロロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレスタミン、メクロレスタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベンピチン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロフォスファミド、ウラシルマスタード等の窒素マスタード；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、及びラニムスチン等のニトロソウレア類；エンジエン系抗生物質等の抗生物質（例えば、カリチェマイシン、特にカリチェマイシン γ 1I及びカリチェマイシン ω 1I（Angew Chem. Intl. Ed. Engl. 1994 33:183-186）；ダイネマイシンAを含むダイネマイシン；クロドロネート等のビスホスホネート類；エスパーマイシン；同様に、ネオカルジノスタチン発色団及び関連する発色団エンジエン抗生物質発色団）、アクラシノマイシン類、アクチノマイシン、オートラマイシン、アザセリン、プレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン、カミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、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- ϵ -ノルロイシン、アドリアマイシン（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等のマイトマイシン類、マイコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポルフィロマイシン、ピュロマイシン、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-

10

20

30

40

50

フルオロウラシル（5-FU）等の代謝アンタゴニスト；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等の葉酸類似体；フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン等のプリン類似体；アンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフリジン、エノシタビン、フロクスリジン等のピリミジン類似体；カルステロン、ドロモスタノロンプロピオン酸塩、エピチオスタノール、メピチオステイン、テストラクトン等のアンドロゲン類；アミノグルテチミド、ミトタン、トリロステイン等の抗副腎剤；フロリン酸等の葉酸補充剤；アセグラトン；アルドホスファミド配糖体；アミノレブリン酸；エニルラシル；アムサクリン；ベストラブシル；ビスアントレン；エダトラキサート；デフォファミン；デメコルシン；ジアジキオン；エルフォミチン；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等のマイタンシノイド；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダンモル；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；シゾフラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジキオン；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毒素、ペラキュリン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；マイトプロニトール；マイトラクトール；ピポプロマン；ガシトシン；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、タクソール（パクリタキセル；Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N. J.）、ABRAXANE（登録商標）（クレモールを含まない）、アルブミン操作されたパクリタキセルのナノ粒子製剤（American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.）、及びTAXOTERE（登録商標）（パクリタキセル；Sanofi-Aventis）；クロラムブシル、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等の白金類似体；ビンブラスチン；エトポシド（VP-16）；イホスファミド；マイトキサントロン；ピンクリスチン；NAVELBINE（登録商標）（ビノレルビン）；ノバンドロン；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RFS 2000；ジフルオロメチルオルニチン（DMFO）；レチノイン酸等のレチノイド類、並びに上記のいずれかの薬学的に許容可能な塩、酸及び誘導体が挙げられる。
【0086】

また、化学療法剤としては、（i）抗エストロゲン及び選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM）等、腫瘍に対するホルモン作用を調節又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、ドロキシフェン、ヨードキシフェン、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）（クエン酸トレミフィン）；（ii）副腎におけるエストロゲン産生を調節する酵素アロマターゼ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）（酢酸メグストロール）、AROMASIN（登録商標）（エクセメスタン；Pfizer）、フォルメスタニー、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）フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、リユープロライド及びゴセレリン等の抗アンドロゲン剤；ブセレリン、トリプテレリン、メドロキシプロゲステロン酢酸塩、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、全トランスレチオン酸、フェンレチニド及びトロキサシタビン（1, 3-ジオキソランヌクレオシドシトシン類似体）；（iv）プロテイ

ンキナーゼ阻害剤（例えば、AF-802（CH-5424802又はアレクチニブとしても知られている）等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、異常細胞増殖に関与するシグナル伝達経路の遺伝子の発現を阻害する薬剤、例えば、PKC-アルファ、Ral f及びH-Ras；（vii）VEGF発現阻害剤（例えば、ANGIOZYME（登録商標））、HER2発現阻害剤等のリボザイム類；（viii）遺伝子治療ワクチン等のワクチン類、例えばALLOVECTIN（登録商標）、LEUVECTIN（登録商標）、VAXID（登録商標）；PROLEUKIN（登録商標）、rIL-2；LURTOTECAN（登録商標）等のトポイソメラーゼ1阻害剤；ABARELIX（登録商標）rmRH；並びに（ix）上記のいずれかの薬学的に許容可能な塩、酸及び誘導体が挙げられる。

10

【0087】

化学療法剤としては、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、Corixa）、及び抗体-薬物コンジュゲート、ゲムツズマブオゾガマイシン（MYLOTARG（登録商標）、Wyeth）も挙げられる。本発明の化合物と組み合わせた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は、アボリズマブ、アセリズマブ、アトリズマブ、バピヌズマブ、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、セロリズマブペゴール、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、エブラツズマブ、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、マッツズマブ、メボリズマブ、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、ペクセリズマブ、ペクセリズマブ、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、レスリビズマブ、ロベリズマブ、ルピズマブ、シブロツズマブ、シブリズマブ、ソンツズマブ、タカタツズマブテトラキセタン、タドキシズマブ、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レウキン、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組換えされた、ヒト配列のみの完全長IgG1λ抗体である抗インターロイキン-12（ABT-874/J695、Wyeth Research及びAbbott Laboratories）が挙げられる。

20

30

【0088】

化学療法剤としては、それに結合するか、又は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又は低減する化合物を指し、代替的に「EGFRアンタゴニスト」とも称される「EGFR阻害剤」も挙げられる。このような薬剤の例としては、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には、MAb 579（ATCC CRL HB 8506）、MAb 455（ATCC CRL HB 8507）、MAb 225（ATCC CRL 8508）、MAb 528（ATCC CRL 8509）（米国特許第4,943,533号を参照、Mendelsohn et al.）及びその変異体、例えばキメラ化225（C225又はセツキシマブ；ERBUTIX（登録商標））及びリシェイプヒト225（H225）（国際公開第96/40210号を参照、Imclone Systems Inc.）；完全ヒト、EGFR標的化抗体IMC-11F8（Imclone）；II型変異型EGFRを結合する抗体（米国特許第5,212,290号）；米国特許第5,891,996号に記載

40

50

されているようなEGFRを結合するヒト化抗体及びキメラ抗体；並びにABX-EGF
 又はパニツムマブ（国際公開第98／50433号を参照、Abgenix／Amgen）
 のようなEGFRと結合するヒト抗体；EMD 55900（Stragliotto
 et al. Eur. J. Cancer 32A：636-640（1996））；EG
 FR結合のためにEGF及びTGF- α の両方と競合するEGFRに対するヒト化
 EGFR抗体であるEMD7200（マツズマブ）；ヒトEGFR抗体、HuMax-EG
 FR（GenMab）；E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.
 11、E6.3及びE7.6.3として知られ、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.）；並びにmAb 8
 06又はヒト化mAb 806（Johns et al., J. Biol. Chem.
 279（29）：30375-30384（2004））が含まれる。抗EGFR抗体は
 、細胞毒性剤にコンジュゲートされ、それによりイムノコンジュゲートを生成し得る（例
 えば、EP659,439A2、Merck Patent GmbHを参照されたい）
 。EGFRアンタゴニストとしては、米国特許第5,616,582号、同第5,457
 ,105号、同第5,475,001号、同第5,654,307号、同第5,679,
 683号、同第6,084,095号、同第6,265,410号、同第6,455,5
 34号、同第6,521,620号、同第6,596,726号、同第6,713,48
 4号、同第5,770,599号、同第6,140,332号、同第5,866,572
 号、同第6,399,602号、同第6,344,459号、同第6,602,863号
 、同第6,391,874号、同第6,344,455号、同第5,760,041号、
 同第6,002,008号、及び同第5,747,498号、並びに以下のPCT公報：
 国際公開第98／14451号、国際公開第98／50038号、国際公開第99／09
 016号、及び国際公開第99／24037号に記載の化合物等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は、OSI-774（CP-358774、
 エルロチニブ、TARCEVA（登録商標）、Genentech／OSI Pharm
 aceuticals）、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
 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 Ingelhe
 im）、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-プロモフェニル)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-キノリニル]-
 4-(ジメチルアミノ)-2-ブチンアミド）（Wyeth）、AG1478（Pfizer）
 ；AG1571（SU5271、Pfizer）、及び二重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）、GSK572
 016又は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。
 【0089】

化学療法剤としては、「チロシンキナーゼ阻害剤」、例えば、前段落に記載のEGFR標
 的薬物；インスリン受容体チロシンキナーゼの阻害剤、例えば、未分化リンパ腫キナーゼ
 （ALK）阻害剤、例えば、AF-802（CH-5424802又はアレクチニブとし

10

20

30

40

50

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))等;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);二重HER阻害剤、例えば、EGFRに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);pan-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TK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);多標的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細胞外制御キナーゼI阻害剤CI-1040(Pharmaciaから入手可能);キナゾリン、例えば、PD 153035, 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、CGP 59326、CGP 60261、及びCGP 62706;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);ニトロチオフエン部分を含むチルホスチン;PD-0183805(Warner-Lambert);アンチセンス分子(例えば、HERコード核酸に結合するもの);キノキサリン(米国特許第5,804,396号);トリホスチン(tryphostin)(米国特許第5,804,396号);ZD6474(AstraZeneca);PTK-787(Novartis/Schering AG);pan-HER阻害剤、例えば、CI-1033(Pfizer);Affinitac(ISIS 3521;ISIS/Lilly);メシル酸イマチニブ(GLEEVEC(登録商標));PKI 166(Novartis);GW2016(Glaxo-SmithKline);CI-1033(Pfizer);EKB-569(Wyeth);セマキシニブ(Pfizer);ZD6474(AstraZeneca);PTK-787(Novartis/Schering AG);INC-1C11(Imclone)、ラパマイシン(シロリムス、RAPAMUNE(登録商標));又は以下の特許公報:米国特許第5,804,396号;国際公開第1999/09016号(American Cyanamid);国際公開第1998/43960号(American Cyanamid);国際公開第1997/38983号(Warner Lambert);国際公開第1999/06378号(Warner Lambert);国際公開第1999/06396号(Warner Lambert);国際公開第1996/30347号(Pfizer, Inc);国際公開第1996/33978号(Zeneca);国際公開第1996/3397号(Zeneca);及び国際公開第1996/33980号(Zeneca)のうちのいずれかに記載のものも挙げられる。

10

20

30

40

50

【0090】

化学療法剤としては、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、生BCG、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、ダルベポエチンアルファ、デニロイキン、デクスラゾキサン、エポエチンアルファ、エロチニブ、フィルグラスチム、酢酸ヒストレリン、イブリツモマブ、インターフェロンアルファ-2a、インターフェロンアルファ-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、オブレルベキン、パリフェルミン、パミドロネート、ペガデマーゼ、ペグアスパラガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセドニナトリウム、プリカマイシン、ポリ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、バルルピシン、ゾレドロネート、及びゾレドロロン酸、並びにそれらの薬学的に許容可能な塩も挙げられる。

【0091】

化学療法剤としては、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、トリウムシノロンアセトニド、トリウ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、クロベタゾン-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体形態（feG）（IMULAN BioTherapeutics, LLC）等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、レフルノミドミノシクリン、スルファサラジン等の抗リウマチ薬、エタネルセプト（エンブレル）、インフリキシマブ（レミケード）、アダリムマブ（ヒュミラ）、セトリズマブペゴール（シムジア）、ゴリムマブ（シンボニー）等の腫瘍壊死因子アルファ（TNF α ）遮断剤、アナキンラ（キネレット）等のインターロイキン1（IL-1）遮断剤、アバタセプト（オレンシア）等のT細胞共刺激遮断剤、トシリズマブ（ACTEMERA（登録商標））等のインターロイキン6（IL-6）遮断剤；レブリキズマブ等のインターロイキン13（IL-13）遮断剤；ロンタリズマブ等のインターフェロナルファ（IFN）遮断剤；rhumaB Beta 7等のベータ7インテグリン遮断剤；抗M1プライム等のIgE経路遮断剤；抗リンホトキシナルファ（LTA）等の分泌ホモ三量体LTA3及び膜結合ヘテロ三量体LTA1/ β 2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、及びファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤（L-739749、L-744832）等の種々の治験薬；ポリフェノール類、例えばケルセチン、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；クロロキン等のオートファジー阻害剤；デルター9-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））；ベターラパコン；ラパコール；コルチシン；ベツリン酸；アセチルカンプトテシン、スコボレクチン、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）又はOSTAC（登録商標））、エチドロネート（DIDROCAL（登録商標））、NE-58095、ゾレドロロン酸／ゾレドロネート（ZOMETHA（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））、又はリセドロネート（ACTONEL（登録商標））等のビスホスホネート類；並びに上皮成長因子受容体（EGF-R）；THERATOPE（登録商標）ワクチン等のワクチン類；ペリフォシン、COX-2阻害剤（例えば、セレコキシブ又はエトリコキシブ）、プロテオソーム阻害剤（例えば、PS341）；CCI-779；チピファニブ（R11577）；オラフェニブ、ABT510；オブリメルセンナトリウム（GENA SENSE（登録商標））等のBcl-2阻害剤；ピクサントロン；ロナファルニブ（SCH 6636、SARASARTM）等のファルネシルトラン

10

20

30

40

50

スフェラーゼ阻害剤；並びに上記のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩、酸、又は誘導体；並びに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語であるCHOP、5-FU及びロイコボリンと組み合わせたオキサリプラチン（ELOXATIN（商標））を用いた処置レジメンの略語）であるFOLFOXのうち2つ以上の組合せが挙げられる。

【0092】

化学療法剤としてはまた、鎮痛効果、解熱効果、及び抗炎症効果を有する非ステロイド抗炎症薬が挙げられ得る。NSAIDには、酵素シクロオキシゲナーゼの非選択的阻害剤を含む。NSAIDの具体的な例としては、アスピリン、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、及びナプロキセン等のプロピオン酸誘導体、インドメタシン、スリダク、エトドラク、ジクロフェナク等の酢酸誘導体、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、及びイソキシカム等のエノール酸誘導体、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、トルフェナム酸等のフェナム酸誘導体、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、及びバルデコキシブ等のCOX-2阻害剤が挙げられる。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、及び腎臓痛等の病態の症状緩和を適応症とし得る。

【0093】

化合物、例えば、抗TIGITアンタゴニスト抗体、抗CD20抗体若しくは抗CD38抗体、又はそれらの組成物（例えば、医薬組成物）の「有効量」は、所望の治療結果、例えば、特定の疾患又は障害（例えば、癌、例えば、血液癌、例えば、骨髄腫（例えば、MM、例えば、再発性若しくは難治性のMM）又はリンパ腫（例えば、NHL、例えば、再発性若しくは難治性のDLBCL、又は再発性若しくは難治性のFL）の全生存又は無増悪生存の測定可能な増加を達成するために必要な少なくとも最小量である。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、並びに対象における所望の応答を誘発する抗体の能力等の要因に応じて異なり得る。有効量は、処置上有益な作用が処置の任意の毒性作用又は有害作用を上回るものでもある。予防的使用の場合、有益な又は所望の結果としては、疾患の生化学的、組織学的及び／又は行動学的症状、その合併症、及び疾患の発症中に現れる中間的な病理学的表現型を含む、リスクの除去又は軽減、重症度の軽減、又は疾患の発症の遅延等の結果が挙げられる。治療用途の場合、有益又は望ましい結果には、疾患に起因する1つ以上の症状の減少等の臨床結果（例えば、癌関連の痛みの軽減又は遅延、疾患に罹患した人々の生活の質の向上、疾患の処置に必要な他の薬剤の投与量の削減、標的化等による他の薬剤の効果の増強、疾患の進行の遅延（例えば、無増悪生存期間）；明白な臨床的進行の遅延（例、癌関連の痛みの進行、米国東海岸癌臨床試験グループ（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どのように影響するか）、及び／又は次の全身性抗癌療法の開始）、及び／又は生存期間の延長が含まれる。癌又は腫瘍の場合、有効量の薬物は、癌細胞の数を減少させ；腫瘍サイズを低減させ；癌細胞の末梢器官への浸潤を阻害し（すなわち、ある程度遅らせるか、望ましくは停止し）；腫瘍の転移を阻害し（すなわち、ある程度遅らせるか、望ましくは停止し）、腫瘍の増殖をある程度阻害し、かつ／又は障害に関連する症状のうちの1つ以上をある程度軽減する効果を有し得る。有効量は、1回の投与でも、複数回の投与でもよい。本発明の目的のために、薬物、化合物、又は医薬組成物の有効量は、予防的処置又は治療的処置を直接又は間接的に達成するのに十分な量である。臨床分野において理解されるように、薬物、化合物、又は医薬組成物の有効量は、別の薬物、化合物、又は医薬組成物と併せて達成されてもされなくてもよい。したがって、「有効量」は、1つ以上の治療薬の投与との関連で考慮され得、単剤は、1つ以上の他の薬剤と併せて、望ましい結果が達成され得るか、又は達成される場合、有効量で与えられるとみなされ得る。

10

20

30

40

50

【0094】

「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。腫瘍免疫原性を増強する例としては、限定されるものではないが、TIGIT及び／又は抗CD20若しくは抗CD38抗体（例えば、抗TIGITアンタゴニスト抗体及び／又は抗CD20抗体又は抗CD38抗体）による処置が挙げられる。

【0095】

「個々の応答」又は「応答」は、対象への利益を示す任意のエンドポイントを使用して評価することができ、限定されるものではないが、（１）疾患（例えば、癌の進行、例えば、血液癌、例えば、骨髄腫（例えば、MM、例えば、再発又は難治性のMM）、又はリンパ腫（例えば、NHL、例えば、再発若しくは難治性のDLBCL、又は再発若しくは難治性のFL））の進行のある程度の阻害（減速及び完全な停止を含む）；（２）腫瘍サイズの縮小；（３）隣接する末梢器官及び／又は組織への癌細胞浸潤の阻害（すなわち、減少、減速、又は完全な停止）；（４）転移の抑制（すなわち、減少、減速又は完全な停止）；（５）疾患又は障害に関連する１つ以上の症状（例えば、癌、例えば、血液癌、例えば、骨髄腫（例えば、MM、例えば、再発又は難治性のMM））、又はリンパ腫（例えば、NHL、例えば、再発若しくは難治性のDLBCL、又は再発若しくは難治性のFL））；（６）全生存期間及び無増悪生存期間を含む、生存期間の増加又は延長；及び／又は（９）処置後の特定の時点での死亡率の低下が挙げられる。

【0096】

「奏効」とは、完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）を含む測定可能な応答を指す。いくつかの態様では、「奏効率（ORR）」とは、完全奏効（CR）率及び部分奏効（PR）率の合計を指す。MMの場合、ORRは、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる、Durie et al. Leukemia. 20 (9): 1467-73 (2006), Durie et al. Leukemia. 29: 2416-7 (2015), and Kumar et al. Lancet Oncol. 17: e328-46 (2016) 開示されている国際骨髄腫作業部会統一効果判定（IMWG: International Myeloma Working Group Uniform Response）基準によって定義されるように、ストリンジェントな完全奏効（sCR）、完全奏効（CR）、非常に良好な部分奏効（VGPR）、又は部分奏効（PR）の最良総合効果（例えば、以下の表2を参照されたい）を有する患者の割合として定義され得る。NHLの場合、ORRは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる、Cheson et al. J. Clin. Oncol. 32 (27): 3059-3067 (2014)に記載されているように、悪性リンパ腫に関するルガーノ応答基準（Lugano Response Criteria for Malignant Lymphoma）（ルガーノ）の分類（例えば、以下の表4を参照されたい）に従って、4週間以上離れた2回の連続した機会におけるCR又はPRを有する患者の割合として定義され得る。

【0097】

本明細書で使用される場合、「客観的奏効期間」（DOR）は、疾患進行（例えば、MMのIMWG基準に従って（例えば、以下の表2及び3を参照されたい）、又はNHLのルガーノ分類に従って（例えば、以下の表4を参照されたい））に対する記録された客観的応答の最初の発生からの時間、又は処置の最後の用量の30日間以内の任意の原因による死亡のうち、いずれか先に起こる方の時間として定義される。

【0098】

本明細書で使用される場合、「生存」という用語は、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。

【0099】

本明細書で使用される場合、「全生存」（OS）は、特定の期間、例えば診断又は処置の時点から1年又は5年後に生存している群の対象の割合を指す。いくつかの態様では、O

10

20

30

40

50

S は、登録から任意の原因による死亡までの時間として定義され得る。

【0100】

本明細書で使用される場合、「無増悪生存期間」(PFS)は、処置中及び処置後に、処置されている疾患(例えば、癌、例えば血液癌、例えば骨髄腫(例えば、MM、例えば、再発性又は難治性のMM)、又はリンパ腫(例えば、NHL、例えば、再発性若しくは難治性のDLBCL、又は再発性若しくは難治性のFL)が悪化しない、すなわち(例えば、MMのIMWG基準(例えば、以下の表2及び表3を参照されたい)又はNHLのルガーノ分類(例えば、以下の表4を参照されたい)に従って進行しない時間の長さを指す。無増悪生存は、患者が完全奏功又は部分奏功を経験した時間量、並びに患者が安定な疾患を経験した時間量を含み得る。当業者であれば、患者の無増悪生存は、似た状況の患者の対照群の平均又は中間無増悪生存期間と比較して、患者の疾患が進行しない期間がより長い場合に、改善又は増強されることを理解するであろう。

10

【0101】

本明細書で使用される場合、「完全奏効」又は「CR」は、癌の徴候が全て消失したこと(例えば、標的病変の消失)を指す。これは、必ずしも癌が治癒されたことを意味しない。MMの場合、CRはIMWG基準に従って更に定義される(例えば、以下の表2に記載される)。NHLの場合、CRは、ルガーノ分類に従って更に定義される(例えば、以下の表4に記載される)。

【0102】

本明細書で使用される場合、「ストリンジェントな完全奏効」又は「sCR」は、IMWG基準(例えば、以下の表2に記載される) + 正常な遊離軽鎖(FLC)比及び免疫組織化学(≥ 100 個の形質細胞を計数した後の、それぞれカッパ患者及びラムダ患者についてのカッパ/ラムダ比 $\leq 4:1$ 又は $\geq 1:2$)による骨髄中のクローン細胞の非存在によって定義される完全奏効を指す。

20

【0103】

本明細書で使用される場合、「部分奏効」又は「PR」とは、処置に対する応答において、1つ以上の病変若しくは腫瘍のサイズ、又は身体内の癌の範囲の減少を指す。MMに関して、PRは、血清Mタンパク質の少なくとも50%の減少、及び24時間尿中Mタンパク質の少なくとも90%の減少、又は200mg/24時間未満のレベルまでの減少を指す。MMの場合、PRはIMWG基準に従って更に定義される(例えば、以下の表2に記載される)。部分奏効は、NHLに関して、最大6つの標的測定可能リンパ節及びリンパ節外部位の複数の病変(SPД)についての垂直直径の積の和の少なくとも50%の減少;リンパ節及びリンパ節外部位のベースライン及び残留塊と比較して取り込みが低下した4又は5のスコア;正常よりも少なくとも50%の長さの脾臓腫大退縮;正常骨髄より高いがベースラインと比較して低下した残留取り込み;存在しないか、正常であるか、又は退縮した非測定病変(すなわち、増加していない);及び/又は新たな病変が存在しないことを指す。NHLの場合、PRは、ルガーノ分類に従って更に定義される(例えば、以下の表4に記載される)。

30

【0104】

本明細書で使用される場合、「非常に良好な部分奏効」又は「VGPR」は、免疫固定によって検出可能であるが電気泳動では検出不可能な血清及び尿のMタンパク質;又はIMGW基準(例えば、以下の表2を参照されたい)によって定義される $< 100\text{mg} / 24$ 時間の血清Mタンパク質 + 尿Mタンパク質レベルの $\geq 90\%$ の低下を指す。

40

【0105】

本明細書で使用される場合、「最小応答」又は「MR」は、IMGW基準(例えば、以下の表3を参照されたい。)に従って定義され、血清Mタンパク質の $\geq 25\%$ であるが $\leq 49\%$ の減少及び24-時間尿Mタンパク質の50%~89%の減少、更に、ベースラインに存在する場合、軟部組織形質細胞腫のサイズ(SPД)Cの25%~49%の減少を指す。

【0106】

50

本明細書で使用される場合、「安定疾患」又は「SD」は、PRに適格となるのに十分な標的病変の縮小及び／又は体内の癌の程度の減少も、PDに適格となるのに十分な増加も意味しない。MMの場合、SDは、そうでなければIMWG基準（例えば、以下の表2及び表3に記載される）に従って定義されるMR、CR、VGPR、PR又はPDの基準を満たさない応答を指す。NHLに関して、SDは、（a）進行性疾患の基準を満たさない、最大6つの優性の測定可能な結節及びリンパ節外部位のSPDのベースラインからの50%未満の減少、（b）標的結節／結節性腫瘍及び／又はリンパ節外部位における処置の中間又は終了時のベースラインからのフルオロデオキシグルコース（FDG）取り込みの有意な変化のない4又は5のスコア、（c）骨髄についてのベースラインからの変化がないこと、（d）非測定病変の進行又は臓器腫大と一致する増加がないこと、及び／又は（e）新たな病変の形成がないことを指す。NHLの場合のSDは、ルガーノ分類に従って更に定義される（例えば、以下の表4に記載される）。

10

【0107】

本明細書で使用される場合、「進行性疾患」又は「PD」は、処置に応答した、1つ以上の病変若しくは腫瘍のサイズの増加、又は体内の癌の程度の増加を指す。PDは、MMに関して、以下の少なくとも1つにおける最低応答値から少なくとも25%の増加を指す：

（a）血清Mタンパク質、（b）尿Mタンパク質、（c）involved FLCレベルとuninvolved FLCレベルとの間の差、（d）ベースライン状態に無関係の骨髄形質細胞パーセンテージ、（e）新たな病変の出現、又は（f）循環形質細胞の少なくとも50%の増加。MMの場合、PDはIMWG基準に従って更に定義される（例えば、以下の表3に記載される）。NHLの場合、PDは、（a）病変の最も長い横径（LDi）と垂直径（PPD）の進行のクロス積、（b）個々の標的リンパ節／結節性腫瘍又はリンパ節外病変の異常、（c）ベースラインからの取り込み強度の増加を伴う4又は5のスコア、（d）新たなFDG集積病巣、（e）新たな又は反復性の脾腫、（f）既存の非測定病変の新たな又は明確な進行、（g）以前に消散した病変の再増殖、（h）新たなリンパ節、リンパ節外部位、又はリンパ腫（例えば、リンパ腫と一致する新しいFDG集積病巣）に起因する任意のサイズの評価可能な疾患、及び（i）新たな若しくは反復性のFDG結合病巣、又は骨髄の新たな若しくは反復性の病変のうちの1つ以上を指す。NHLの場合、PDは、ルガーノ分類に従って更に定義される（例えば、以下の表4に記載される）。

20

30

【0108】

本明細書で使用される「臨床的再発」は、基礎となるクローン形質細胞増殖性障害に関連する疾患及び／又は終末器官機能障害の増加の直接的な徴候を指す。MMの場合、臨床的再発は、IMWG基準（例えば、以下の表3を参照されたい）に従って定義され、（a）新たな軟部組織形質細胞腫又は骨病変の発症、（b）測定可能な病変の交差直径の積の和によって連続的に測定した場合の50%（及び $\geq 1\text{ cm}$ ）の増加として定義される、既存の形質細胞腫又は骨病変のサイズの明確な増加、（c） 11 mg/dL （ 2.65 mmol/L ）超の高カルシウム血症、（d）治療又は他の非骨髄腫関連状態に関連しない $\geq 2\text{ g/dL}$ （ 1.25 mmol/L ）のヘモグロビンの減少、（e）治療開始から 2 mg/dL 以上（ $177\text{ }\mu\text{mol/L}$ 以上）の骨髄腫に起因する血清クレアチニンの上昇、及び／又は（f）血清パラプロテインに関連する高粘度のうちの1つ以上を含む。

40

【0109】

本明細書で使用される場合、障害又は疾患の「進行を遅延させる」とは、疾患又は障害（例えば、癌、例えば血液癌、例えば骨髄腫（例えば、MM、例えば、再発性又は難治性のMM）、又はリンパ腫（例えば、NHL、例えば、再発性若しくは難治性のDLBCL又は再発性若しくは難治性のFL）の発症を延期、妨害、遅延、安定化、及び／又は延期することを意味する。この遅延は、処置されている病歴及び／又は対象に応じて時間の長さが異なり得る。当業者に明らかであるように、十分又は著しい遅延は、対象が疾患を発症しないという点で、予防を事実上包含し得る。例えば、後期癌では、中枢神経系（CNS）転移の発生が遅延し得る。

50

【0110】

本明細書で使用される場合、「癌再発を低減又は阻害する」という用語は、腫瘍若しくは癌の再発、又は腫瘍若しくは癌の進行を低減又は阻害することを意味する。

【0111】

「低減又は阻害する」とは、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、又はそれ以上の全体的な減少をもたらす能力を意味する。軽減又は阻害は、処置されている障害（例えば、癌、例えば血液癌、例えば骨髄腫（例えば、MM、例えば、再発性又は難治性のMM）、又はリンパ腫（例えば、NHL、例えば、再発性若しくは難治性のDLBCL又は再発性若しくは難治性のFL））の症状、転移の存在若しくはサイズ、又は原発腫瘍のサイズを指し得る。

10

【0112】

「生存延長」による意味は、処置されていない患者に対して（例えば、医薬で処置されていない患者に対して）、又は指定されたレベルでバイオマーカーを発現しない患者に対して、かつ／又は承認済み抗腫瘍剤で処置された患者に対して、処置された患者における全生存期間又は無増悪生存期間が増加することである。客観的奏効は、ストリンジェントな完全奏効（sCR）、完全奏効（CR）、非常に良好な部分奏効（VGPR）、部分奏効（PR）及び最小奏効（MR）を含む測定可能な奏効を指す。

【0113】

「検出する」及び「検出」という用語は、標的分子の質的測定及び量的測定の両方を含むために本明細書で最も広義に使用される。検出は、単に試料中の標的分子の存在を特定すること、並びに標的分子が検出可能なレベルで試料中に存在するかを決定することを含む。検出は、直接的であっても間接的であってもよい。

20

【0114】

本明細書で使用される「バイオマーカー」という用語は、試料中で検出され得る指標、例えば、予測指標、診断指標、及び／又は予後指標を指す。バイオマーカーは、特定の、分子的、病理学的、組織学的及び／又は臨床的特徴を特徴とする疾患又は障害（例えば、癌、例えば血液癌、例えば骨髄腫（例えば、MM、例えば、再発性若しくは難治性のMM）又はリンパ腫（例えば、NHL、例えば、再発性若しくは難治性のDLBCL又は再発性若しくは難治性のFL））の特定のサブタイプの指標として役立ち得る。いくつかの態様では、バイオマーカーは遺伝子である。バイオマーカーとしては、ポリペプチド、ポリヌクレオチド（例えば、DNA、及び／又はRNA）、ポリヌクレオチドコピー数の変化（例えば、DNAコピー数）、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／又は糖脂質ベースの分子マーカーが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0115】

「抗体」という用語は、モノクローナル抗体（免疫グロブリンFc領域を有する完全長抗体を含む）、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、及び一本鎖分子、並びにFab、F(ab')₂、及びFv等の抗原結合断片を含む抗体断片を含む。「免疫グロブリン」（Ig）という用語は、本明細書において「抗体」と互換的に使用される。

40

【0116】

基本的な4本の鎖の抗体ユニットは、2本の同一な軽鎖（L）と2本の同一な重鎖（H）とから構成され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と併せて、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本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本鎖ユニットは、一般に、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鎖に連結されているが、一方で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ている。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

50

する。各H鎖は、N末端に可変ドメイン(V_H)を有し、続いてα鎖及びγ鎖のそれぞれについては3つの定常ドメイン(C_H)、並びにμ及びεアイソタイプについては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と整列しており、C_Lは、重鎖の第1の定常ドメイン(C_{H1})と整列している。特定のアミノ酸残基は、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とが一緒に対合することにより、単一の抗原結合部位が形成される。様々な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. Stites, Abba I. Terr and Tristram G. Parslow (eds), Appleton & Lange, Norwalk, CT, 1994の71頁及び第6章を参照されたい。任意の脊椎動物種に由来するL鎖は、それらの定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、カッパ及びラムダと呼ばれる2つの明確に異なる種類のうちの1つに割り当てられ得る。それらの重鎖(C_H)の定常ドメインのアミノ酸配列に応じて、免疫グロブリンは、異なるクラス又はアイソタイプに割り当てることができる。免疫グロブリンには5つのクラスがある：IgA、IgD、IgE、IgG、及びIgMの5つのクラスがあり、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、更に、C_H配列及び機能における比較的わずかな相違に基づいて更にサブクラスに分けられ、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。

本明細書で使用される「ハイパーバリアブル領域」又は「HVR」という用語は、抗体可変ドメインの各領域のうち、配列がハイパーバリアブルである領域(「相補性決定領域」又は「CDR」)を指す。一般的に、抗体は、6個のCDRを含み、V_Hに3個(CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3)、V_Lに3個(CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3)含む。本明細書における例示的なCDRとしては、以下が挙げられる：

(a) アミノ酸残基26～32(L1)、50～52(L2)、91～96(L3)、26～32(H1)、53～55(H2)、及び96～101(H3)に存在するCDR(Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917, 1987)；

【0117】

(b) アミノ酸残基24～34(L1)、50～56(L2)、89～97(L3)、31～35b(H1)、50～65(H2)、及び95～102(H3)に存在するCDR(Kabat et al. Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991))；及び、

(c) アミノ酸残基27c～36(L1)、46～55(L2)、89～96(L3)、30～35b(H1)、47～58(H2)、及び93～101(H3)で発生する抗原接触(MacCallum et al. J. Mol. Biol. 262:732-745, 1996)。

【0118】

別段の指示がない限り、HVR残基及び可変ドメイン内の他の残基(例えば、FR残基)は、本明細書において、上記のKabatらに準じてナンバリングされている。

【0119】

「Kabatにあるような可変ドメイン残基付番」又は「Kabatにあるようなアミノ酸位置付番」という表現、及びそれらの変形形態は、上記のKabatらにおける抗体の編成において重鎖可変ドメイン又は軽鎖可変ドメインに使用されている付番方式を指す。このナンバリングシステムを使用しても、実際の直鎖状アミノ酸配列は、可変ドメインのFR若しくはHVRの短縮、又はそれへの挿入に対応するより少ないアミノ酸又は追加のアミノ酸を含有し得る。例えば、重鎖可変ドメインは、H2の残基52の後に単一のA

ミノ酸挿入 (K a b a t に従った残基 5 2 a) を含み、重鎖 F R 残基 8 2 の後に挿入された残基 (例えば、K a b a t に従った残基 8 2 a、8 2 b、及び 8 2 c 等) を含み得る。残基の K a b a t ナンバリングは、所与の抗体に対して、抗体の配列と「標準の」K a b a t によってナンバリングされた配列との相同領域におけるアライメントによって決定され得る。

【0120】

「可変」という用語は、可変ドメインの特定のセグメントが、配列において抗体間で広範囲にわたって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定義する。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 (H V R) 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 (F R) と呼ばれる。天然の重鎖及び軽鎖の可変ドメインはそれぞれ、ベーターシート構造を接続し、かついくつかの場合では、ベーターシート構造の一部を形成するループを形成する 3 つの H V R によって接続されたベーターシート立体配置を大いに採用する 4 つの F R 領域を含む。各鎖内の H V R は、F R 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 H V R と共に、抗体の抗原結合部位の形成に寄与する (K a b a t e t a l . , S e q u e n c e s o f I m m u n o l o g i c a l I n t e r e s t , F i f t h E d i t i o n , N a t i o n a l I n s t i t u t e o f H e a l t h , B e t h e s d a , M D (1 9 9 1) を参照されたい)。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、抗体依存性細胞毒性における抗体の関与等、様々なエフェクター機能を示す。

10

20

【0121】

抗体の「可変領域」又は「可変ドメイン」とは、抗体の重鎖又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、「V H」及び「V L」と称されてもよい。これらのドメインは、一般に、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。

【0122】

「フレームワーク」又は「F R」は、超可変領域 (h y p e r v a r i a b l e r e g i o n : H V R) 残基以外の可変ドメイン残基を指す。可変ドメインの F R は、概して、F R 1、F R 2、F R 3 及び F R 4 の 4 つの F R ドメインからなる。したがって、H V R 及び F R 配列は、一般的に、V H (又は V L) 中において以下の配列で現れる。F R 1 - H 1 (L 1) - F R 2 - H 2 (L 2) - F R 3 - H 3 (L 3) - F R 4。

30

【0123】

「完全長抗体」、「インタクトな抗体」、及び「全抗体」という用語は、抗体断片とは対照的に、その実質的にインタクトな形態にある抗体を指して互換的に使用される。具体的には、全抗体は、F c 領域を含む重鎖及び軽鎖を有するものを含む。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) 又はそのアミノ酸配列変異体であり得る。一部の場合では、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。

【0124】

「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／又は可変領域を含む。抗体断片の例として、F a b、F a b'、F (a b')₂；ダイアボディ；線状抗体 (米国特許第 5, 6 4 1, 8 7 0 号の実施例 2；Z a p a t a e t a l . , P r o t e i n E n g . 8 (1 0) : 1 0 5 7 - 1 0 6 2 [1 9 9 5] を参照されたい)；一本鎖抗体分子；及び抗体断片から形成される多重特異性抗体が挙げられるが、これらに限定されない。抗体のパパイン消化により、「F a b」断片と呼ばれる 2 つの同一な抗原結合断片と、容易に結晶化する能力を反映して表記される残りの「F c」断片とが得られた。F a b 断片は、L 鎖全体と共に H 鎖の可変領域ドメイン (V H)、並びに 1 つの重鎖の第 1 の定常ドメイン (C H 1) からなる。各 F a b 断片は、抗原結合に関しては一価である、すなわち、単一の抗原結合部位を有する。抗体のペプシン処置

40

50

により、単一の大きな $F(a b')_2$ 断片が得られ、これは、異なる抗原結合活性を有する2つの $F a b$ 断片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。 $F a b'$ 断片は、抗体のヒンジ領域由来の1つ以上のシステインを含め、 $C H 1$ 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ことが、 $F a b$ 断片とは異なる。 $F a b' - S H$ は、定常ドメインのシステイン残基（複数可）が、遊離チオール基を持つ $F a b'$ の本明細書での呼称である。 $F(a b')_2$ 抗体断片は、元来、間にヒンジシステインを有する $F a b'$ 断片の対として産生されたものであった。抗体断片の他の化学的カップリングも公知である。

【0125】

$F c$ 断片は、ジスルフィドによって一緒に保持された両方の H 鎖のカルボキシ末端を含む。抗体のエフェクター機能は、 $F c$ 領域における配列によって決定され、この領域はまた、ある特定の細胞型に見られる $F c$ 受容体 ($F c R$) によって認識される。

【0126】

本発明の抗体の「機能性断片」は、インタクトな抗体の一部を含み、これには、概して、インタクトな抗体の抗原結合領域若しくは可変領域、又は $F c R$ 結合能力を保持するか若しくは修飾された $F c R$ 結合能力を有する抗体の $F c$ 領域が含まれる。抗体断片の例としては、線形抗体、一本鎖抗体分子、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。

【0127】

「 $F v$ 」とは、完全な抗原認識及び抗原結合部位を含む最小抗体断片である。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、かつ抗原結合特異性を抗体に与える6つの超可変ループ (H 鎖及び L 鎖から各3つループ) が生じる。しかし、単一の可変ドメイン (又は抗原に特異的な $H V R$ を3つしか含まない $F v$ の半分) であっても、全結合部位よりも低い親和性であるが、抗原を認識し、それに結合する能力を有する。

【0128】

「 $s F v$ 」又は「 $s c F v$ 」とも略される「一本鎖 $F v$ 」は、接続されて単一のポリペプチド鎖となった 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、 $s F v$ 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更に含んでおり、このリンカーにより、 $s F v$ が抗原結合に望ましい構造を成すことが可能となっている。 $s F v$ に関する概説については、例えば、*Pluckthun in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenburg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994)* を参照されたい。

【0129】

本明細書における「 $F c$ 領域」という用語は、ネイティブ配列 $F c$ 領域及び変異体 $F c$ 領域を含む、免疫グロブリン重鎖の C 末端領域を定義するために使用される。免疫グロブリン重鎖の $F c$ 領域の境界は異なるかもしれないが、ヒト $I g G$ 重鎖の $F c$ 領域は、通常、 $C y s 226$ の位置にあるアミノ酸残基から、又は $P r o 230$ の位置にあるアミノ酸残基から、そのカルボキシル末端まで伸びるように定義される。 $F c$ 領域の C 末端リジン ($E U$ ナンバリングシステムによる残基 447) は、例えば、抗体の製造又は精製中に、又は抗体の重鎖をコードする核酸を組換えエンジニアリングすることによって、除去されてもよい。したがって、無傷抗体の組成物は、全 $K 447$ 残基が除去された抗体集団、除去された $K 447$ 残基がない抗体集団、及び $K 447$ 残基を有する抗体と有しない抗体との混合物を有する抗体集団を含んでもよい。本発明の抗体における使用に好適な天然配列の $F c$ 領域には、ヒト $I g G 1$ 、 $I g G 2$ ($I g G 2 A$ 、 $I g G 2 B$)、 $I g G 3$ 、及び $I g G 4$ が挙げられる。本明細書で特に指示がない限り、 $F c$ 領域又は定常領域のアミノ酸残基の番号付けは、*Kabat* ら、「*Sequences of Proteins of Immunological Interest*」、第5版、*Public Hea*

10

20

30

40

50

lth Service、National Institutes of Health、メリーランド州ベセスダ（1991年）に記載されている、EUインデックスとも呼ばれるEU番号付けシステムに従う。

【0130】

「ダイアボディ」という用語は、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が得られるように、VHドメインとVLドメインとの間に短いリンカー（約5～10個の残基）を用いてsFv断片（前の段落を参照されたい）を構築することによって調製され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VHドメイン及びVL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断片のヘテロ二量体である。ダイアボディは、例えば、欧州特許第404,097号、国際公開第93/11161号；Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448（1993）により詳細に記載されている。

10

【0131】

本明細書におけるモノクローナル抗体には、具体的には、重鎖及び／又は軽鎖の一部が、特定の種に由来するか、又は特定の抗体クラス若しくはサブクラスに属する抗体内の対応する配列と同一又は相同である一方で、鎖（複数可）の残りが、別の種に由来するか、又は別の抗体クラス若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又は相同である「キメラ」抗体（免疫グロブリン）、並びにそれらが所望される生物学的活性を呈する限りはそのような抗体の断片が含まれる（米国特許第4,816,567号、Morrisson 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としては、PRIMATIZED（登録商標）抗体が含まれ、ここで、この抗体の抗原結合領域は、例えば、マカクザルに目的の抗原で免疫付与を行うことによって産生される抗体に由来する。本明細書で使用される場合、「ヒト化抗体」は、「キメラ抗体」のサブセットとして使用される。

20

【0132】

抗体の「クラス」は、その重鎖によって保有される定常ドメイン又は定常領域の型を指す。抗体には、次の5種類の主要なクラスがある：IgA、IgD、IgE、IgG、及びIgMであり、これらのいくつかは、更にサブクラス（アイソタイプ）、例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、及びIgA2に分かれてもよい。免疫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 $\alpha\alpha$ 、 $\delta\delta$ 、 $\epsilon\epsilon$ 、 $\gamma\gamma$ 、又は $\mu\mu$ と呼ばれる。

30

【0133】

「親和性」は、分子（例えば、抗体）の単一の結合部位とその結合相手（例えば、抗原、例えば、TIGIT又はPD-L1）との間の、合計の非共有性相互作用の強度を指す。別途示されない限り、本明細書で使用される場合、「結合親和性」は、結合対のメンバー（例えば、抗体及び抗原）間の1:1の相互作用を反映する固有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に、解離定数（ K_D ）によって表し得る。親和性は、本明細書に記載するものを含め、当該技術分野で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特定の例示的及び例示的な態様は、以下に記載される。

40

【0134】

「Fc受容体」又は「FcR」は、抗体のFc領域に結合する受容体を表している。好ましいFcRは、天然配列ヒトFcRである。更に、好ましいFcRは、IgG抗体（ガンマ受容体）に結合するものであり、これには、Fc γ R I、Fc γ R II、及びFc γ R IIIサブクラスの受容体（これらの受容体のアレル変異体及び代替的にはスプライス型を含む）が含まれ、Fc γ R II受容体には、Fc γ R II A（「活性化受容体」）及びFc γ R II B（「阻害受容体」）が含まれ、これらは、主にそれらの細胞質ドメインが異なる、同様のアミノ酸配列を有する。活性化受容体Fc γ R II Aは、その細胞質側ド

50

メイン内に免疫受容体チロシンベース活性化モチーフ (ITAM) を含有する。阻害受容体 FcγRIIB は、その細胞質ドメインに免疫受容体チロシンベースの阻害モチーフ (ITIM) を含有する (例えば、M. Daeuron, *Annu. Rev. Immunol.* 15: 203-234 (1997) を参照されたい) 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) に総説されている。今後特定されるものを含む他の FcR は、本明細書において「FcR」という用語により包含されている。

【0135】

「ヒト抗体」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／又は本明細書に開示されるヒト抗体を作製する技法の内の任意のものをを用いて作製された抗体である。このヒト抗体の定義は、非ヒト抗原結合残基を含むヒト化抗体を明確に除外する。ヒト抗体は、ファージディスプレイライブラリ等の当該技術分野で既知の様々な技法を使用して産生され得る。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) に記載されている方法もまた、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) も参照されたい。ヒト抗体は、抗原投与に応答してこのような抗体を産生するよう改変されているが、その内在性遺伝子座は無能になっているトランスジェニック動物、例えば免疫化ゼノマウスに抗原を投与することによって調製することが可能である (例えば、XENOMOUSE (商標) 技術に関する米国特許第 6, 075, 181 号及び同第 6, 150, 584 号を参照されたい) 。例えば、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に関する Li et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103: 3557-3562 (2006) を参照されたい。

【0136】

「ヒト化」型の非ヒト (例えば、マウス) 抗体は、非ヒト免疫グロブリンに由来する最小の配列を含有するキメラ抗体である。一態様では、ヒト化抗体は、レシピエントの HVR (以下に定義される) からの残基が、所望される特異性、親和性、及び／又は能力を有するマウス、ラット、ウサギ、又は非ヒト霊長類等の非ヒト種 (ドナー抗体) の HVR から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。一態様では、ヒト免疫グロブリンのフレームワーク (「FR」) 残基は、対応する非ヒト残基で置き換えられている。更に、ヒト化抗体は、レシピエント抗体にもドナー抗体にも見られない残基を含み得る。これらの修飾は、結合親和性等、抗体の性能を更に改良するために行われ得る。一般に、ヒト化抗体は、少なくとも 1 つ、典型的には 2 つの可変ドメインの実質的に全てを含むものとし、ここで、超可変ループの全て又は実質的に全てが、非ヒト免疫グロブリン配列のものに対応し、FR 領域の全て又は実質的に全てが、ヒト免疫グロブリン配列のものに対応するが、FR 領域には、結合親和性、異性体化、免疫原性等の抗体の性能を向上させる 1 つ以上の個々の FR 残基置換が含まれてもよい。FR におけるこれらのアミノ酸置換の数は、典型的には、H 鎖では 6 以下であり、L 鎖では 3 以下である。ヒト化抗体は、必要に応じて、免疫グロブリン定常領域 (Fc)、典型的には、ヒト免疫グロブリンの Fc の少なくとも一部も含む。更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. Opin. Struct. Biol.* 2: 593-596 (1992) を参照されたい。例えば、Vaswani and Hamilton, *Ann. All*

10

20

30

40

50

ergy, Asthma & Immunol. 1:105-115 (1998); Harris, Biochem. Soc. Transactions 23:1035-1038 (1995); Hurler and Gross, Curr. Op. Biotech. 5:428-433 (1994); 並びに米国特許第6,982,321号及び同第7,087,409号を参照されたい。

【0137】

「単離された抗体」という用語は、本明細書に開示される様々な抗体を説明するために使用されるとき、抗体が発現された細胞又は細胞培養物から特定され、分離及び／又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、典型的にはポリペプチドの診断的又は治療的使用を妨害する材料であり、酵素、ホルモン、及び他のタンパク質性又は非タンパク質性溶質を含み得る。いくつかの態様では、抗体は、例えば、電気泳動（例えば、SDS-PAGE、等電点電気泳動（IEF）、キャピラリー電気泳動）又はクロマトグラフ（例えば、イオン交換又は逆相HPLC）によって決定される、95%超又は99%超の純度まで精製される。抗体純度の評価のための方法の総説については、例えば、Flatman et al., J. Chromatogr. B 848:79-87 (2007)を参照されたい。好ましい態様では、抗体は、(1)スピニングカップシーケンエーター（spinning cup sequenator）を使用してN末端若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、又は(2)クマシーブルー若しくは好ましくは銀染色を使用して非還元条件又は還元条件下でSDS-PAGEによって均質になるまで精製される。単離された抗体としては、組換え細胞内のin situの抗体が挙げられるが、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、単離されたポリペプチドは、少なくとも1つの精製工程により調製される。

【0138】

本明細書に使用される「モノクローナル抗体」という用語は、実質的に同種の抗体集団から得られる抗体を指す、すなわち、その集団に含まれる個々の抗体は、微量で存在し得る可能性のある自然に発生する変異及び／又は翻訳後修飾（例えば、異性化、アミド化）を除き、同一である。モノクローナル抗体は非常に特異的であり、単一の抗原部位に向けられる。異なる決定基（エпитープ）を対象とする異なる抗体を典型的に含むポリクローナル抗体調製物とは対照的に、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している。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。「モノクローナル」という修飾語は、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、任意の特定の方法による抗体の産生を必要とするものと解釈されるべきではない。例えば、本発明に従って使用され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号を参照されたい）、ファージディスプレイ技術（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）を参照されたい）、及びヒト免疫グロブリン遺伝子座又はヒト免疫グロブリン配列をコードする遺伝子の一部又は全てを有する動物において、ヒト又はヒト様抗体を産生するための技術（例えば、国際公開第1998/24893号；国際公開第1996/34096号；国際公開第1996/33735号；国際公開第1991/10741号；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；同第5,545,806号；同第5,569,825号；同第5,625,126号；同第5,633,425号；及び同第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）を参照されたい）を含む様々な技術により作製され得る。

10

【0139】

本明細書で使用される場合、「結合する」、「に特異的に結合する」、又は「に特異的な」という用語は、生物学的分子を含む異種分子集団の存在下で標的の存在を決定する標的と抗体との間の結合等の測定可能かつ再現可能な相互作用を指す。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は、他の標的に結合するよりも高い親和性、結合力で、より容易に、及び／又はより長い持続時間でこの標的に結合する、抗体である。一態様では、抗体が無関係の標的に結合する程度は、放射免疫測定法（RIA）によって測定した場合に、標的に対する抗体の結合の約10%未満である。特定の態様では、標的に特異的に結合する抗体は、1 μ M以下、100 nM以下、10 nM以下、1 nM以下、又は0.1 nM以下の解離定数（ K_D ）を有する。特定の態様では、抗体は、異なる種由来のタンパク質間で保存されるタンパク質上のエピトープに特異的に結合する。別の態様では、特異的結合は、排他的結合を含み得るが、それを必要としない。本明細書で使用される用語は、例えば、標的に対して10⁻⁴ M以下、あるいは10⁻⁵ M以下、あるいは10⁻⁶ M以下、あるいは10⁻⁷ M以下、あるいは10⁻⁸ M以下、あるいは10⁻⁹ M以下、あるいは10⁻¹⁰ M以下、あるいは10⁻¹¹ M以下、あるいは10⁻¹² M以下の K_D 、又は10⁻⁴ M～10⁻⁶ M、若しくは10⁻⁶ M～10⁻¹⁰ M、若しくは10⁻⁷ M～10⁻⁹ Mの範囲 K_D を有する分子によって示され得る。当業者によって理解されるように、親和性と K_D 値は逆相関する。抗原に対する高い親和性は、低い K_D 値により測定される。一態様では、「特異的結合」という用語は、分子が、いずれの他のポリペプチド又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又はエピトープに結合する場合の結合を指す。

20

30

【0140】

基準となるポリペプチド配列に関する「アミノ酸配列同一性パーセント（%）」は、配列同一性最大パーセントが得られるように、配列をアライメントし、必要に応じてギャップを導入した後に、いかなる保存的置換も配列同一性の部分として考慮せずに、基準となる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。パーセントのアミノ酸配列同一性を決定する目的のためのアライメントは、当技術分野の熟練の範囲内である様々な方法で、態様では、BLAST、BLAST-2、ALIGN又はMegalign（DNASTAR）ソフトウェアのような公知の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。当業者は、比較される配列の完全長にわたって最大整列度を達成するのに必要とされる任意のアルゴリズムを含め、配列を整列させるのに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

40

50

、本明細書での目的のために、アミノ酸配列同一性%値は、配列比較コンピュータプログラムALIGN-2を用いて生成している。ALIGN-2配列比較コンピュータプログラムは、Genentech, Inc. が作成したものであり、ソースコードは、使用者用書類と共に、米国著作権局、Washington D.C.、20559に提出され、ここで、米国著作権登録番号TXU510087として登録されている。ALIGN-2プログラムは、Genentech, Inc. (South San Francisco, California) から公的に入手可能であり、又はその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を含め、UNIXオペレーティングシステムで使用するためにコンパイルされるべきである。全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ており、変わらない。

10

【0141】

ALIGN-2がアミノ酸配列比較に用いられる状況では、所与のアミノ酸配列Bへの、アミノ酸配列Bとの、又はアミノ酸配列Bに対する、所与のアミノ酸配列Aのアミノ酸配列同一性%（あるいは、所与のアミノ酸配列Bへの、アミノ酸配列Bとの、又はアミノ酸配列Bに対する、ある特定のアミノ酸配列同一性%を有する又は含む、所与のアミノ酸配列Aとして記述され得る）は、以下のように計算される：

$$100 \times \text{分数 } X / Y$$

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とBのアラインメントにおいて同一のマッチとしてスコア付け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の長さに等しくない場合、A対Bの%アミノ酸配列同一性は、B対Aの%アミノ酸配列同一性に等しくないことが理解されよう。特に明記しない限り、本明細書で使用される全ての%アミノ酸配列同一性値は、ALIGN-2コンピュータプログラムを使用して直前の段落に記載されているように得られる。

20

【0142】

本明細書で使用される場合、「対象」又は「個体」は、ヒト又は非ヒト哺乳動物、例えば、ウシ、ウマ、イヌ、ヒツジ、又はネコ等を含むがこれらに限定されない、哺乳動物を意味する。いくつかの態様では、対象はヒトである。患者もまた、本明細書における対象である。

30

【0143】

本明細書で使用される場合、「試料」という用語は、例えば、物理的、生化学的、化学的、及び／又は生理学的特性に基づいて、特性評価及び／又は同定される細胞及び／又は他の分子の実体を含有する、目的とする対象及び／又は個体から得られるか、又はそれに由来する組成物を指す。例えば、「腫瘍試料」、「疾患試料」という語句及びその変化形は、特徴付けられる細胞及び／又は分子実体を含有することが予期されるか、又は含有することが既知である、目的の対象から得られた任意の試料を指す。いくつかの態様では、試料は、腫瘍組織試料（例えば、腫瘍生検、例えば、リンパ節生検（例えば、リンパ液））、骨髓試料（例えば、骨髓穿刺液）又は血液試料（例えば、全血試料、血清試料又は血漿試料）である。他の試料としては、初代又は培養細胞又は細胞株、細胞上清、細胞溶解物、血小板、硝子体液、滑液、卵胞液、精液、羊水、乳、血液由来の細胞、尿、脳脊髄液、唾液、痰、涙、汗、粘液、便、腫瘍溶解物、及び組織培養培地、組織抽出物、例えば、均質化組織、細胞抽出物、並びにそれらの組合せが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0144】

本明細書で使用される場合、「タンパク質」という用語は、別段の指示がない限り、霊長類（例えば、ヒト）並びにげっ歯類（例えば、マウス及びラット）等の哺乳類を含む、任意の脊椎動物源からの任意のネイティブタンパク質を指す。この用語は、「完全長」、未処理のタンパク質及び細胞内での処理から生じるタンパク質の任意の形態も含む。この用語は、タンパク質の天然に存在する変異体、例えば、スプライス変異体又は対立遺伝子変異体も包含する。

50

【0145】

本明細書で同義に使用される「ポリヌクレオチド」又は「核酸」とは、任意の長さのヌクレオチドのポリマーを指し、DNA及びRNAを含む。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、修飾ヌクレオチド若しくは塩基、及び／若しくはそれらの類似体であっても、又はDNA若しくはRNAポリメラーゼによって若しくは合成反応によってポリマーに組み込まれ得る任意の基質であってもよい。したがって、態様では、本明細書で定義されるポリヌクレオチドとしては、限定するものではないが、一本鎖及び二本鎖DNA、一本鎖及び二本鎖領域を含むDNA、一本鎖及び二本鎖RNA、並びに一本鎖及び二本鎖領域を含むRNA、一本鎖、若しくはより典型的には二本鎖であってもよく、又は一本鎖領域及び二本鎖領域を含んでいてもよいDNA及びRNAを含むハイブリッド分子が挙げられる。加えて、本明細書で使用される「ポリヌクレオチド」という用語は、RNA若しくはDNA、又はRNA及びDNAの両方を含む三本鎖領域を指す。このような領域内の鎖は、同じ分子由来であっても、又は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種以上の全てを含み得るが、より典型的には、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。「ポリヌクレオチド」及び「核酸」という用語は、具体的にはmRNA及びcDNAを含む。

10

【0146】

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等の修飾されたヌクレオチドを含んでもよい。存在する場合には、ヌクレオチド構造に対する修飾は、ポリマーのアセンブリの前に付与されても、又は後に付与されてもよい。ヌクレオチドの配列は、非ヌクレオチド成分によって遮られ得る。ポリヌクレオチドは、標識との複合等によって、合成後に更に修飾されてもよい。修飾の他の種類としては、天然に存在するヌクレオチドのうちの1つ以上の類似体での置換、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、カルバメート等）によるもの、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等）によるもの、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、ポリーレーリシン等）等を含むもの、挿入剤（例えば、アクリジン、ソラーレン等）によるもの、キレート剤（例えば、金属、放射活性金属、ホウ素、酸化金属等）を含むもの、アルキル化剤を含むもの、修飾結合（例えば、アルファアノマー核酸等）によるもの、並びにポリヌクレオチド（複数可）の未修飾形態等が挙げられる。更に、糖内に通常存在するヒドロキシル基のうちのいずれかは、例えば、ホスホン酸基、リン酸基により置換されるか、標準的な保護基により保護されるか、若しくは活性化され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、又は固体若しくは半固体支持体にコンジュゲートされてもよい。5'及び3'末端OHは、リン酸化され得るか、又はアミン若しくは1〜20個の炭素原子の有機キャッピング基部分で置換され得る。他のヒドロキシルもまた、標準的な保護基に誘導体化されてもよい。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、又は2'-アジド-リボース、炭素環糖の類似体、 α -アノマー糖、エピマー糖、例えば、アラビノース、キシロース、又はリキソース、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、及び脱塩基ヌクレオシド類似体、例えば、メチルリボシドを含む、当該技術分野で一般的に知られているリボース糖又はデオキシリボース糖の類似形態も含み得る。1つ以上のホスホジエステル結合は、代替的な連結基によって置換されてもよい。これらの代替的な連結基には、限定されないが、リン酸塩がP(O)S（「チオエート」）、P(S)S（「ジチオエート」）、(O)NR₂（「アミデート」）、P(O)R、P(O)OR'、CO又はCH₂（「ホルムアセタール」）に置き換えられる態様が含まれ、各R又はR'は、独立してHであるか、又は置換若しくは非置換アルキル（1〜20C）（任意にエーテル（-O-）結合を含む）、アリール、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、又はアラルジルである。ポリヌクレオチドにおける結合全てが同一である必要はない。前述の説明は、RNA及びDNAを含む本明細書で言及される全てのポリヌクレオチドに適用さ

20

30

40

50

れる。

【0147】

本明細書で使用される「担体」には、用いられる投与量及び濃度でそれに曝露されている細胞又は哺乳動物にとって無毒である、薬学的に許容可能な担体、賦形剤、又は安定剤が含まれる。多くの場合、生理学的に許容可能な担体はpH緩衝水溶液である。生理学的に許容可能な担体の例としては、リン酸、クエン酸、及び他の有機酸等の緩衝液；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、若しくは免疫グロブリン等のタンパク質；ポリビニルピロリドン等の親水性ポリマー；グリシン、グルタミン、アスパラギン、アルギニン、若しくはリジン等のアミノ酸；グルコース、マンノース、若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等のキレート剤；マンニトール若しくはソルビトール等の糖アルコール；ナトリウム等の塩形成対イオン；並びに／又はTWEEN（商標）、ポリエチレングリコール（PEG）、及びPLURONICS（商標）等の非イオン性界面活性剤が挙げられる。

10

【0148】

「薬学的に許容可能な」という語句は、物質又は組成物が、製剤を構成する他の成分及び／又はそれを用いて処置されている哺乳動物と、化学的及び／又は毒物学的に適合しなければならないことを示す。

【0149】

「薬学的製剤」という用語は、調製物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、かつ製剤を投与する対象にとって許容できないほど有毒である更なる構成成分を含有しない調製物を指す。

20

【0150】

「製造品」は、少なくとも1つの試薬と、例えば疾患又は障害（例えば、癌、例えば血液癌、例えば骨髄腫（例えば、MM、例えば、再発性若しくは難治性のMM）、又はリンパ腫（例えば、NHL、例えば、再発性若しくは難治性のDLBCL又は再発性若しくは難治性のFL））を処置するための医薬と、添付文書とを含む任意の製造品（例えば、パッケージ又は容器）又はキットである。特定の態様では、製造物又はキットは、本明細書に記載の方法を実施するための単位として販売促進、配給、又は販売される。

【0151】

「添付文書」は、医薬の商用パッケージに通例含まれる、適応症、使用量、投薬量、投与、禁忌症、パッケージングされた製品と組み合わせられる他の医薬、及び／又はそのような医薬の使用に関する警告に関する情報を含む指示書を指す。

30

【0152】

III. 治療方法及び使用

有効量の抗TIGITアンタゴニスト抗体及び抗CD20又は抗CD38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、対象の癌（例えば、血液癌、例えば骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫（MM）、例えば、再発性又は難治性のMM）、又はリンパ腫（例えば、非ホジキンリンパ腫（NHL）、例えば、再発性若しくは難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、又は再発性若しくは難治性のFL））を処置する方法及び使用が本明細書で提供される。

40

【0153】

投薬レジメン及び投与

本明細書に記載の本発明の治療方法及び使用は、一態様では、癌（例えば、血液癌、例えば骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫（MM）、例えば、再発性又は難治性のMM））を有する対象に、有効量の抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に記載の抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び抗CD38抗体（例えば、ダルツムマブ）を、少なくとも9回の投薬サイクルを含む投薬レジメンで投与することを含み、（a）抗TIGITアンタゴニスト抗体を、3週間ごとに1回投与し、（b）抗CD38抗体を、投薬サイクル1～3のそれぞれの間、1週間ごとに1回、投薬サイクル4～

50

8のそれぞれの間、3週間ごとに1回、及び投薬サイクル9からは4週間ごとに1回投与し、それにより対象を処置する。

【0154】

いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗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。いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗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。いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗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。いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）の有効量は、600mgの固定用量である。

10

20

【0155】

いくつかの態様では、抗CD38抗体（例えば、ダラツムマブ）の有効量は、約8mg/kg～約24mg/kg対象の体重（例えば、約8mg/kg～約22mg/kg、例えば、約10mg/kg～約20mg/kg、例えば、約10mg/kg～約18mg/kg、例えば、約12mg/kg～約16mg/kg、例えば、約16±2mg/kg、約16±1mg/kg、約16±0.5mg/kg、約16±0.2mg/kg、又は約16±0.1mg/kg、例えば、約16mg/kg）の用量である。いくつかの態様では、抗CD38抗体（例えば、ダラツムマブ）の有効量は約16mg/kgの用量である。

30

【0156】

本発明の方法及び使用のいずれにおいても、抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び抗CD38抗体（例えば、ダラツムマブ）は、少なくとも9回の投薬サイクル（例えば、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、又は50回又はそれ以上の投薬サイクル）を含む投薬レジメンで投与され得る。他の態様では、投薬レジメンは、少なくとも12回の投薬サイクルを含む。他の態様では、投薬レジメンは、少なくとも16回の投薬サイクルを含む。いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び抗CD38抗体（例えば、ダラツムマブ）の投薬サイクルは、臨床上の利益（例えば、確認された疾患進行、薬物耐性、死亡、又は許容できない毒性）が失われるまで継続する。いくつかの態様では、各投薬サイクルの長さは、約18日～24日（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日間又は24日間）である。いくつかの態様では、投薬サイクルの長さは、約21日間である。

40

【0157】

50

いくつかの態様では、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗 T I G I T アンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）は、各投薬サイクルの約 1 日目（例えば、1 日目 ± 1 日目）に投与される。例えば、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗 T I G I T アンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）は、各 21 日間サイクルの 1 日目（すなわち、3 週間ごとに約 600 mg の固定用量の）に約 600 mg の固定用量で静脈内投与される。別の態様では、例えば、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗 T I G I T アンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）は、各 21 日間サイクルの 2 日目（すなわち、3 週間ごとに約 600 mg の固定用量の）に約 600 mg の固定用量で静脈内投与される。同様に、いくつかの態様では、抗 C D 3 8 抗体（例えば、ダラツムマブ）は、投薬サイクル 1 ~ 3 のそれぞれの 1 日目、8 日目及び 15 日目、又はその前後（例えば、1 日目 ± 1 日目）、その前後（例えば、8 日目 ± 1 日目）及びその前後（例えば、15 日目 ± 1 日目）に、投薬サイクル 4 ~ 8 のそれぞれの 1 日目、又はその前後（例えば、1 日目 ± 1 日目）に、並びに投薬サイクル 9 の 1 日目又はその前後（例えば、1 日目 ± 1 日目）に投与される。例えば、抗 C D 3 8 抗体は、投薬サイクル 1、2 及び 3 のそれぞれの 1 日目、8 日目及び 15 日目に、投薬サイクル 4、5、6、7、8 及び 9 のそれぞれの 1 日目に、16 mg / kg の用量で静脈内投与される。いくつかの態様では、抗 C D 3 8 抗体（例えば、ダラツムマブ）は、サイクル 9 の 1 日目又はその前後からは 4 週間ごとに 1 回投与される。例えば、抗 C D 3 8 抗体（例えば、ダラツムマブ）を、16 mg / kg の用量で、投薬サイクル 9 日目の 1 日目に、投薬サイクル 10 の 8 日目に、投薬サイクル 11 の 15 日目に、投薬サイクル 13 の 1 日目に、投薬サイクル 14 の 8 日目に、投薬サイクル 15 の 15 日目に、投薬サイクル 17 の 1 日目に、そしてその後 4 週間ごとに 1 回、静脈内投与する。いくつかの態様では、抗 C D 3 8 抗体の任意の用量（例えば、ダラツムマブ）が、2 つの用量に分割され、2 つの連続する日の経過にわたって対象に投与される場合がある。いくつかの態様では、抗 C D 3 8 抗体の最初の用量（例えば、ダラツムマブ）が、サイクル 1 の 1 日目及び 2 日目にわたって投与される。

10

20

30

40

50

【0158】

いくつかの態様では、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗 T I G I T アンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び抗 C D 3 8 抗体（例えば、ダラツムマブ）が同じ日に投与されることが予定されるとき、抗 C D 3 8 抗体は、その日に、又は、次の連続する日に投与され得る。したがって、いくつかの態様では、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗 T I G I T アンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）が、投薬サイクルの 1 日目に対象に投与され、抗 C D 3 8 抗体（例えば、ダラツムマブ）が、投薬サイクルの 2 日目に対象に投与される。他の態様では、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗 T I G I T アンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び抗 C D 3 8 抗体（例えば、ダラツムマブ）の両方が投薬サイクルの 1 日目に対象に投与される。抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗 T I G I T アンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び抗 C D 3 8 抗体（例えば、ダラツムマブ）の両方が同じ日に対象に投与される態様では、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗 T I G I T アンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）は、抗 C D 3 8 抗体（例えば、ダラツムマブ）の前に投与される。

【0159】

いくつかの態様では、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗 T I G I T アンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）は、抗 C D 3 8 抗体（例えば、ダラツムマブ）の前に対象に投与される。いくつかの態様では、例えば、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体の投与後及び抗 C D 3 8 抗体の投与前に、方法は、介在する第 1 の観察期間を含む。いくつかの態様では、方法は、抗 C D 3 8 抗体の投与後の第 2 の観察期間を更に含む。いくつかの態様では、方法は、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体の投与後の第 1 の観察期間及び抗 C D 3 8 抗体の投与後の第 2 の観察期間の両方を含む。いくつか

の態様では、第1及び第2の観察期間はそれぞれ、約30分～約60分の長さである。第1及び第2の観察期間がそれぞれ約60分である態様では、方法は、第1及び第2の観察期間中の抗TIGITアンタゴニスト抗体及び抗CD38抗体の投与後約30±10分での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）をそれぞれ記録することを含み得る。第1及び第2の観察期間がそれぞれ約30分である態様では、方法は、第1及び第2の観察期間中の抗TIGITアンタゴニスト抗体及び抗CD38抗体の投与後約15±10分での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）をそれぞれ記録することを含み得る。

【0160】

他の態様では、抗CD38抗体（例えば、ダラツムマブ）は、抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）の前に対象に投与される。いくつかの態様では、例えば、抗CD38抗体の投与後及び抗TIGITアンタゴニスト抗体の投与前に、方法は、介在する第1の観察期間を含む。いくつかの態様では、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。いくつかの態様では、方法は、抗CD38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の観察期間の両方を含む。いくつかの態様では、第1及び第2の観察期間はそれぞれ、約30分～約60分の長さである。第1及び第2の観察期間がそれぞれ約60分である態様では、方法は、第1及び第2の観察期間中の抗CD38抗体及び抗TIGITアンタゴニスト抗体の投与後約30±10分での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）をそれぞれ記録することを含み得る。第1及び第2の観察期間がそれぞれ約30分である態様では、方法は、第1及び第2の観察期間中の抗CD38抗体及び抗TIGITアンタゴニスト抗体の投与後約15±10分での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）をそれぞれ記録することを含み得る。

【0161】

いくつかの態様では、方法及び使用は、抗CD38抗体（例えば、ダラツムマブ）の各投与の前に、コルチコステロイド（例えば、メチルプレドニゾロン）、解熱剤（例えば、アセトアミノフェン）及び抗ヒスタミン剤（例えば、ジフェンヒドラミン）のうちの1つ以上を対象に投与することを更に含む。いくつかの態様では、方法及び使用は、抗CD38抗体（例えば、ダラツムマブ）の各投与の前に、コルチコステロイド（例えば、メチルプレドニゾロン）、解熱剤（例えば、アセトアミノフェン）及び抗ヒスタミン剤（例えば、ジフェンヒドラミン）を対象に投与することを更に含む。例えば、100mgのメチルプレドニゾロンIV、650～1000mgのアセトアミノフェン経口、及び／又は25～50mgのジフェンヒドラミン経口若しくはIVは、抗CD38抗体の投与の約1～3時間前に対象に投与される。他の態様では、方法及び使用は、コルチコステロイドを、抗CD38抗体（例えば、ダラツムマブ）の投与の2日後のそれぞれにおいて、投与の翌日から開始して対象に投与することを含む。例えば、20mgのメチルプレドニゾロンを、抗CD38抗体の投与後1日目及び2日目に対象に投与する。

【0162】

別の態様では、本発明は、少なくとも9回の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、600mgの固定用量のチラゴルマブ及び16mg/kgの用量のダラツムマブを対象に投与することによって再発性又は難治性のMMを有する対象を処置する方法であって、各投薬サイクルの長さが21日間であり、（a）チラゴルマブを、各投薬サイクルの1日目又はその前後に投与し、（b）ダラツムマブを、投薬サイクル1～3のそれぞれの1日目、8日目及び15日目又はそれらの前後、投薬サイクル4～8のそれぞれの間の1日目又はその前後、及び投薬サイクル9の1日目又はその前後からは4週間ごとに1回投与する、方法を提供する。いくつかの態様では、投薬レジメンは、少なくとも12回の投薬サイクルを含む。他の態様では、投薬レジメンは少なくとも16回の投薬サイクルを含む。

【0163】

別の態様では、本発明は、癌（例えば、血液癌、例えば骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫（

10

20

30

40

50

MM)、例えば、再発性又は難治性のMM))を有する対象を処置する方法で使用するための抗TIGITアンタゴニスト抗体(例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ)及び抗CD38抗体(例えば、ダラツムマブ)であって、方法が、少なくとも9回の投薬サイクルを含む投薬レジメンで有効量の抗TIGITアンタゴニスト抗体(例えば、本明細書中に記載の抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ)及び抗CD38抗体(例えば、ダラツムマブ)を対象に投与することを含み、(a)抗TIGITアンタゴニスト抗体を、3週間ごとに1回投与し、(b)抗CD38抗体を、投薬サイクル1~3のそれぞれの間に1週間ごとに1回、投薬サイクル4~8のそれぞれの間に3週間ごとに1回、投薬サイクル9からは4週間ごとに1回投与する、方法を提供する。

10

【0164】

いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体(例えば、本明細書中に開示される抗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。いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体(例えば、本明細書中に開示される抗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。いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体(例えば、本明細書中に開示される抗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。いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体(例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ)の有効量は、600mgの固定用量である。

20

30

【0165】

いくつかの態様では、抗CD38抗体(例えば、ダラツムマブ)の有効量は、約8mg/kg~約24mg/kg対象の体重(例えば、約8mg/kg~約22mg/kg、例えば、約10mg/kg~約20mg/kg、例えば、約10mg/kg~約18mg/kg、例えば、約12mg/kg~約16mg/kg、例えば、約16±2mg/kg、約16±1mg/kg、約16±0.5mg/kg、約16±0.2mg/kg、又は約16±0.1mg/kg、例えば、約16mg/kg)の用量である。いくつかの態様では、抗CD38抗体(例えば、ダラツムマブ)の有効量は約16mg/kgの用量である。

40

【0166】

本発明の使用のいずれにおいても、抗TIGITアンタゴニスト抗体(例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ)及び抗CD38抗体(例えば、ダラツムマブ)は、少なくとも9回の投薬サイクル(例えば、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、又は50回又はそれ以上の投薬サイクル)を含む投薬レジメンで投与されるものとする。他の態様では、投薬レジメンは、少なくとも12回の投薬サイクルを含む。他の態様では、投薬レジメンは、少なくとも16回の投薬サイクルを含む。いくつかの態様では、抗TIGIT

50

ITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び抗CD38抗体（例えば、ダラツムマブ）の投薬サイクルは、臨床上の利益（例えば、確認された疾患進行、薬物耐性、死亡、又は許容できない毒性）が失われるまで継続する。いくつかの態様では、各投薬サイクルの長さは、約18日～24日（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日間又は24日間）である。いくつかの態様では、投薬サイクルの長さは、約21日間である。

【0167】

いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）は、各投薬サイクルの約1日目（例えば、1日目±1日目）に投与されるものとする。例えば、抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）は、各21日間サイクルの1日目（すなわち、3週間ごとに約600mgの固定用量の）に約600mgの固定用量で静脈内投与されるものとする。別の態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）を、約600mgの固定用量で、各21日間サイクルの2日目（すなわち、3週間ごとに約600mgの固定用量の）に静脈内投与するものとする。同様に、いくつかの態様では、抗CD38抗体（例えば、ダラツムマブ）は、投薬サイクル1～3のそれぞれの1日目、8日目及び15日目、又はその前後（例えば、1日目±1日目）、その前後（例えば、8日目±1日目）及びその前後（例えば、15日目±1日目）に、投薬サイクル4～8のそれぞれの1日目、又はその前後（例えば、1日目±1日目）に、並びに投薬サイクル9の1日目又はその前後（例えば、1日目±1日目）に投与されるものとする。例えば、抗CD38抗体は、投薬サイクル1、2及び3のそれぞれの1日目、8日目及び15日目に、投薬サイクル4、5、6、7、8及び9のそれぞれの1日目に、16mg/kgの用量で静脈内投与されるものとする。いくつかの態様では、抗CD38抗体（例えば、ダラツムマブ）は、サイクル9の1日目又はその前後からは4週間ごとに1回投与されるものとする。例えば、抗CD38抗体（例えば、ダラツムマブ）を、16mg/kgの用量で、投薬サイクル9日目の1日目に、投薬サイクル10の8日目に、投薬サイクル11の15日目に、投薬サイクル13の1日目に、投薬サイクル14の8日目に、投薬サイクル15の15日目に、投薬サイクル17の1日目に、そしてその後4週間ごとに1回、静脈内投与するものとする。いくつかの態様では、抗CD38抗体の任意の用量（例えば、ダラツムマブ）が、2つの用量に分割され得、2つの連続する日の経過にわたって対象に投与されるものとする。いくつかの態様では、抗CD38抗体の最初の用量（例えば、ダラツムマブ）が、サイクル1の1日目及び2日目にわたって対象に投与されるものとする。

【0168】

いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び抗CD38抗体（例えば、ダラツムマブ）が同じ日に投与されることが予定されるとき、抗CD38抗体は、その日に、又は、次の連続する日に投与されるものとする。したがって、いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）が、投薬サイクルの1日目に対象に投与されるものとし、抗CD38抗体（例えば、ダラツムマブ）が、投薬サイクルの2日目に対象に投与されるものとする。他の態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び抗CD38抗体（例えば、ダラツムマブ）の両方が投薬サイクルの1日目に対象に投与されるものとする。抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び抗CD38抗体（例えば、ダラツムマブ）の両方が同じ日に対象に投与されるものとする態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例

10

20

30

40

50

えば、チラゴルマブ)は、抗CD38抗体(例えば、ダラツムマブ)の前に投与されるものとする。

【0169】

いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体(例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ)は、抗CD38抗体(例えば、ダラツムマブ)の前に対象に投与されるものとする。いくつかの態様では、例えば、抗TIGITアンタゴニスト抗体の投与後及び抗CD38抗体の投与前に、方法は、介在する第1の観察期間を含む。いくつかの態様では、方法は、抗CD38抗体の投与後の第2の観察期間を更に含む。いくつかの態様では、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CD38抗体の投与後の第2の観察期間の両方を含む。いくつかの態様では、第1及び第2の観察期間はそれぞれ、約30分～約60分の長さである。第1及び第2の観察期間がそれぞれ約60分である態様では、方法は、第1及び第2の観察期間中の抗TIGITアンタゴニスト抗体及び抗CD38抗体の投与後約30±10分での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)をそれぞれ記録することを含み得る。第1及び第2の観察期間がそれぞれ約30分である態様では、方法は、第1及び第2の観察期間中の抗TIGITアンタゴニスト抗体及び抗CD38抗体の投与後約15±10分での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)をそれぞれ記録することを含み得る。

10

【0170】

他の態様では、抗CD38抗体(例えば、ダラツムマブ)は、抗TIGITアンタゴニスト抗体(例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ)の前に対象に投与されるものとする。いくつかの態様では、例えば、抗CD38抗体の投与後及び抗TIGITアンタゴニスト抗体の投与前に、方法は、介在する第1の観察期間を含む。いくつかの態様では、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。いくつかの態様では、方法は、抗CD38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の観察期間の両方を含む。いくつかの態様では、第1及び第2の観察期間はそれぞれ、約30分～約60分の長さである。第1及び第2の観察期間がそれぞれ約60分である態様では、方法は、第1及び第2の観察期間中の抗CD38抗体及び抗TIGITアンタゴニスト抗体の投与後約30±10分での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)をそれぞれ記録することを含み得る。第1及び第2の観察期間がそれぞれ約30分である態様では、方法は、第1及び第2の観察期間中の抗CD38抗体及び抗TIGITアンタゴニスト抗体の投与後約15±10分での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)をそれぞれ記録することを含み得る。

20

30

【0171】

いくつかの態様では、方法は、抗CD38抗体(例えば、ダラツムマブ)の各投与の前に、コルチコステロイド(例えば、メチルプレドニゾロン)、解熱剤(例えば、アセトアミノフェン)及び抗ヒスタミン剤(例えば、ジフェンヒドラミン)のうちの1つ以上を対象に投与することを更に含む。いくつかの態様では、方法及び使用は、抗CD38抗体(例えば、ダラツムマブ)の各投与の前に、コルチコステロイド(例えば、メチルプレドニゾロン)、解熱剤(例えば、アセトアミノフェン)及び抗ヒスタミン剤(例えば、ジフェンヒドラミン)を対象に投与することを更に含む。例えば、100mgのメチルプレドニゾロンIV、650～1000mgのアセトアミノフェン経口、及び／又は25～50mgのジフェンヒドラミン経口若しくはIVは、抗CD38抗体の投与の約1～3時間前に対象に投与されるものとする。他の態様では、方法は、コルチコステロイドを、抗CD38抗体(例えば、ダラツムマブ)の投与の2日後のそれぞれにおいて、投与の翌日から開始して対象に投与することを含む。例えば、20mgのメチルプレドニゾロンを、抗CD38抗体の投与後1日目及び2日目に対象に投与するものとする。

40

【0172】

別の態様では、本発明は、再発性又は難治性のMMを有する対象を処置する方法において

50

使用するためのチラゴルマブ及びダラツムマブを提供し、方法は、少なくとも9回の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、600mgの固定用量のチラゴルマブ及び16mg/kgの用量のダラツムマブを対象に投与することを含み、各投薬サイクルの長さが21日間であり、(a)チラゴルマブは、各投薬サイクルの1日目又はその前後に投与され、(b)ダラツムマブは、投薬サイクル1～3のそれぞれの1日目、8日目及び15日目又はそれらの前後、投薬サイクル4～8のそれぞれの間の1日目又はその前後、及び投薬サイクル9の1日目又はその前後からは4週間ごとに1回投与される。いくつかの態様では、投薬レジメンは、少なくとも12回の投薬サイクルを含む。他の態様では、投薬レジメンは少なくとも16回の投薬サイクルを含む。

【0173】

別の態様では、本発明は、癌（例えば、血液癌、例えば骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫（MM）、例えば、再発性又は難治性のMM））を有する対象を処置する方法で使用するための医薬の製造又は調製における有効量の抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）の使用であって、方法が、少なくとも9回の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、有効量の抗CD38抗体（例えば、ダラツムマブ）と組み合わせて抗TIGITアンタゴニスト抗体を含む有効量の医薬を対象に投与することを含み、(a)抗TIGITアンタゴニスト抗体を含む医薬を、3週間ごとに1回投与し、(b)抗CD38抗体を、投薬サイクル1～3のそれぞれの間に1週間ごとに1回、投薬サイクル4～8のそれぞれの間に3週間ごとに1回、及びサイクル9からは4週間ごとに1回投与する、使用を提供する。

【0174】

別の態様では、本発明は、癌（例えば、血液癌、例えば骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫（MM）、例えば、再発性又は難治性のMM））を有する対象を処置する方法で使用するための医薬の製造又は調製における有効量の抗CD38抗体（例えば、ダラツムマブ）の使用を提供し、方法は、少なくとも9回の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、有効量の抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）と組み合わせて抗CD38抗体を含む有効量の医薬を対象に投与することを含み、(a)抗TIGITアンタゴニスト抗体を、3週間ごとに1回投与し、(b)抗CD38抗体を含む医薬を、投薬サイクル1～3のそれぞれの間に1週間ごとに1回、投薬サイクル4～8のそれぞれの間に3週間ごとに1回、及びサイクル9からは4週間ごとに1回投与する。

【0175】

別の態様では、本発明は、癌（例えば、血液癌、例えば骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫（MM）、例えば、再発性又は難治性のMM））を有する対象を処置する方法で使用するための医薬の製造又は調製における有効量の抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗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CD38抗体（例えば、ダラツムマブ）の使用であって、方法が、少なくとも9回の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、有効量の抗CD38抗体を含む医薬と組み合わせて抗TIGITアンタゴニスト抗体を含む有効量の医薬を対象に投与することを含み、(a)抗TIGITアンタゴニスト抗体を含む医薬を、3週間ごとに1回投与し、(b)抗CD38抗体を含む医薬を、投薬サイクル1～3のそれぞれの間に1週間ごとに1回、投薬サイクル4～8のそれぞれの間に3週間ごとに1回、及びサイクル9からは4週間ごとに1回投与する、使用を提供する。

【0176】

いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗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

10

20

30

40

50

ば、約 500 mg ~ 約 700 mg、例えば、約 550 mg ~ 約 650 mg、例えば、600 mg $\pm$ 10 mg、例えば、600 $\pm$ 6 mg、例えば、600 $\pm$ 5 mg、例えば、600 $\pm$ 3 mg、例えば、600 $\pm$ 1 mg、例えば、600 $\pm$ 0.5 mg、例えば、600 mg) の固定用量である。いくつかの態様では、抗 TIGIT アンタゴニスト抗体 (例えば、本明細書中に開示される抗 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 30 mg ~ 約 600 mg (例えば、約 50 mg ~ 約 600 mg、例えば、約 60 mg ~ 約 600 mg、例えば、約 100 mg ~ 約 600 mg、例えば、約 200 mg ~ 約 600 mg、例えば、約 200 mg ~ 約 550 mg、例えば、約 250 mg ~ 約 500 mg、例えば、約 300 mg ~ 約 450 mg、例えば、約 350 mg ~ 約 400 mg、例えば、約 375 mg) の固定用量である。いくつかの態様では、抗 TIGIT アンタゴニスト抗体 (例えば、本明細書中に開示される抗 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 600 mg の固定用量である。いくつかの態様では、抗 TIGIT アンタゴニスト抗体 (例えば、本明細書中に開示される抗 TIGIT アンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ) の有効量は、600 mg の固定用量である。

10

【0177】

いくつかの態様では、抗 CD38 抗体 (例えば、ダラツムマブ) の有効量は、約 8 mg / kg ~ 約 24 mg / kg 対象の体重 (例えば、約 8 mg / kg ~ 約 22 mg / kg、例えば、約 10 mg / kg ~ 約 20 mg / kg、例えば、約 10 mg / kg ~ 約 18 mg / kg、例えば、約 12 mg / kg ~ 約 16 mg / kg、例えば、約 16 $\pm$ 2 mg / kg、約 16 $\pm$ 1 mg / kg、約 16 $\pm$ 0.5 mg / kg、約 16 $\pm$ 0.2 mg / kg、又は約 16 $\pm$ 0.1 mg / kg、例えば、約 16 mg / kg) の用量である。いくつかの態様では、抗 CD38 抗体 (例えば、ダラツムマブ) の有効量は約 16 mg / kg の用量である。

20

【0178】

本発明の使用のいずれにおいても、(a) 抗 TIGIT アンタゴニスト抗体 (例えば、本明細書中に開示される抗 TIGIT アンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ) 及び抗 CD38 抗体 (例えば、ダラツムマブ) を含む医薬、(b) 抗 CD38 抗体 (例えば、ダラツムマブ) 及び抗 TIGIT アンタゴニスト抗体 (例えば、本明細書中に開示される抗 TIGIT アンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ) を含む医薬、又は (c) 抗 TIGIT アンタゴニスト抗体 (例えば、本明細書中に開示される抗 TIGIT アンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ) を含む医薬及び抗 CD38 抗体 (例えば、ダラツムマブ) を含む医薬は、少なくとも 9 回の投薬サイクル (例えば、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、又は 50 又はそれを超える投薬サイクル) を含む投薬レジメンで投与されるものとする。他の態様では、投薬レジメンは、少なくとも 12 回の投薬サイクルを含む。他の態様では、投薬レジメンは、少なくとも 16 回の投薬サイクルを含む。いくつかの態様では、(a) 抗 TIGIT アンタゴニスト抗体 (例えば、本明細書中に開示される抗 TIGIT アンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ) 及び抗 CD38 抗体 (例えば、ダラツムマブ) を含む医薬、(b) 抗 CD38 抗体 (例えば、ダラツムマブ) 及び抗 TIGIT アンタゴニスト抗体 (例えば、本明細書中に開示される抗 TIGIT アンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ) を含む医薬、又は (c) 抗 TIGIT アンタゴニスト抗体 (例えば、本明細書中に開示される抗 TIGIT アンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ) を含む医薬及び抗 CD38 抗体 (例えば、ダラツムマブ) を含む医薬の投薬サイクルは、臨床的利益 (例えば、確認された疾患進行、薬物耐性、死亡、又は許容できない毒性) が失われるまで継続する。いくつかの態様では、各投薬サイクルの長さは、約 18 日 ~ 24 日 (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 日間又は 24 日間) である。いくつかの実施形態では、投薬サイクルの長さは、約 21 日間である。

30

40

【0179】

50

いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）又はその医薬は、各投薬サイクルの約1日目（例えば、1日目±1日目）に投与されるものとする。例えば、抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）又はその医薬は、各21日間サイクルの1日目（すなわち、3週間ごとに約600mgの固定用量の）に約600mgの固定用量で静脈内投与される。別の態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）又はその医薬は、各21日間サイクルの2日目（すなわち、3週間ごとに約600mgの固定用量の）に約600mgの固定用量で静脈内投与される。同様に、いくつかの態様では、抗CD38抗体（例えば、ダラツムマブ）又はその医薬は、投薬サイクル1～3のそれぞれの1日目、8日目及び15日目、又はその前後（例えば、1日目±1日目）、その前後（例えば、8日目±1日目）及びその前後（例えば、15日目±1日目）に、投薬サイクル4～8のそれぞれの1日目、又はその前後（例えば、1日目±1日目）に、並びに投薬サイクル9の1日目又はその前後（例えば、1日目±1日目）に投与されるものとする。例えば、抗CD38抗体（例えば、ダラツムマブ）又はその医薬は、投薬サイクル1、2及び3のそれぞれの1日目、8日目及び15日目に、投薬サイクル4、5、6、7、及び8のそれぞれの1日目に、並びに投薬サイクル9の9日目に16mg/kgの用量で静脈内投与されるものとする。いくつかの態様では、抗CD38抗体（例えば、ダラツムマブ）又はその医薬は、サイクル9の1日目又はその前後からは4週間ごとに1回投与されるものとする。例えば、抗CD38抗体（例えば、ダラツムマブ）又はその医薬を、16mg/kgの用量で、投薬サイクル9日目の1日目に、投薬サイクル10の8日目に、投薬サイクル11の15日目に、投薬サイクル13の1日目に、投薬サイクル14の8日目に、投薬サイクル15の15日目に、投薬サイクル17の1日目に、そしてその後4週間ごとに1回、静脈内投与するものとする。いくつかの態様では、抗CD38抗体の任意の用量（例えば、ダラツムマブ）又はその医薬が、2つの用量に分割され、2つの連続する日の経過にわたって対象に投与される場合がある。いくつかの態様では、抗CD38抗体の最初の用量（例えば、ダラツムマブ）又はその医薬が、サイクル1の1日目及び2日目にわたって投与される。

10

20

30

40

50

【0180】

いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）又はその医薬、及び抗CD38抗体（例えば、ダラツムマブ）又はその医薬が同じ日に投与されることが予定されるとき、抗CD38抗体又はその医薬は、その日に、又は、次の連続する日に投与されるものとする。したがって、いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）又はその医薬が、投薬サイクルの1日目に対象に投与されるものとし、抗CD38抗体（例えば、ダラツムマブ）又はその医薬が、投薬サイクルの2日目に対象に投与されるものとする。他の態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）又はその医薬及び抗CD38抗体（例えば、ダラツムマブ）又はその医薬の両方が投薬サイクルの1日目に対象に投与されるものとする。抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）又はその医薬及び抗CD38抗体（例えば、ダラツムマブ）又はその医薬の両方が同じ日に対象に投与されるものとする態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）又はその医薬は、抗CD38抗体（例えば、ダラツムマブ）又はその医薬の前に投与されるものとする。

【0181】

いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）は、抗CD38抗体（例えば、ダラツムマブ）の前に対象に投与されるものとする。いくつかの態様では、例えば、

抗 T I G I T アンタゴニスト抗体の投与後及び抗 C D 3 8 抗体の投与前に、方法は、介在する第 1 の観察期間を含む。いくつかの態様では、方法は、抗 C D 3 8 抗体の投与後の第 2 の観察期間を更に含む。いくつかの態様では、方法は、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体の投与後の第 1 の観察期間及び抗 C D 3 8 抗体の投与後の第 2 の観察期間の両方を含む。いくつかの態様では、第 1 及び第 2 の観察期間はそれぞれ、約 3 0 分～約 6 0 分の長さである。第 1 及び第 2 の観察期間がそれぞれ約 6 0 分である態様では、方法は、第 1 及び第 2 の観察期間中の抗 T I G I T アンタゴニスト抗体及び抗 C D 3 8 抗体の投与後約 3 0 ± 1 0 分での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）をそれぞれ記録することを含み得る。第 1 及び第 2 の観察期間がそれぞれ約 3 0 分である態様では、方法は、第 1 及び第 2 の観察期間中の抗 T I G I T アンタゴニスト抗体及び抗 C D 3 8 抗体の投与後約 1 5 ± 1 0 分での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）をそれぞれ記録することを含み得る。

10

【0182】

他の態様では、抗 C D 3 8 抗体（例えば、ダラツムマブ）は、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗 T I G I T アンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）の前に対象に投与されるものとする。いくつかの態様では、例えば、抗 C D 3 8 抗体の投与後及び抗 T I G I T アンタゴニスト抗体の投与前に、方法は、介在する第 1 の観察期間を含む。いくつかの態様では、方法は、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体の投与後の第 2 の観察期間を含む。いくつかの態様では、方法は、抗 C D 3 8 抗体の投与後の第 1 の観察期間及び抗 T I G I T アンタゴニスト抗体の投与後の第 2 の観察期間の両方を含む。いくつかの態様では、第 1 及び第 2 の観察期間はそれぞれ、約 3 0 分～約 6 0 分の長さである。第 1 及び第 2 の観察期間がそれぞれ約 6 0 分である態様では、方法は、第 1 及び第 2 の観察期間中の抗 C D 3 8 抗体及び抗 T I G I T アンタゴニスト抗体の投与後約 3 0 ± 1 0 分での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）をそれぞれ記録することを含み得る。第 1 及び第 2 の観察期間がそれぞれ約 3 0 分である態様では、方法は、第 1 及び第 2 の観察期間中の抗 C D 3 8 抗体及び抗 T I G I T アンタゴニスト抗体の投与後約 1 5 ± 1 0 分での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）をそれぞれ記録することを含み得る。

20

【0183】

いくつかの態様において、方法は、抗 C D 3 8 抗体（例えば、ダラツムマブ）又はその医薬の各投与の前に、コルチコステロイド（例えば、メチルプレドニゾロン）、解熱剤（例えば、アセトアミノフェン）及び抗ヒスタミン剤（例えば、ジフェンヒドラミン）のうちの 1 つ以上を対象に投与する工程を更に含む。いくつかの態様では、方法及び使用は、抗 C D 3 8 抗体（例えば、ダラツムマブ）又はその医薬の各投与の前に、コルチコステロイド（例えば、メチルプレドニゾロン）、解熱剤（例えば、アセトアミノフェン）及び抗ヒスタミン剤（例えば、ジフェンヒドラミン）を対象に投与することを更に含む。例えば、1 0 0 m g のメチルプレドニゾロン I V、6 5 0 ～ 1 0 0 0 m g のアセトアミノフェン経口、及び／又は 2 5 ～ 5 0 m g のジフェンヒドラミン経口若しくは I V は、抗 C D 3 8 抗体又はその医薬の投与の約 1 ～ 3 時間前に対象に投与されるものとする。他の態様では、方法は、コルチコステロイドを、抗 C D 3 8 抗体（例えば、ダラツムマブ）を含む医薬、又はその医薬の投与の 2 日後のそれぞれにおいて、投与の翌日から開始して対象に投与することを含む。例えば、2 0 m g のメチルプレドニゾロンを、抗 C D 3 8 抗体又はその医薬の投与後 1 日目及び 2 日目に対象に投与するものとする。

30

40

【0184】

別の態様では、本発明は、再発性又は難治性の MM を有する対象を処置する方法で使用するための医薬の製造又は調製におけるチラゴルマブを提供し、方法は、少なくとも 9 回の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、1 6 m g / k g のダラツムマブと組み合わせて、6 0 0 m g の抗 T I G I T アンタゴニスト抗体を含む医薬を対象に投与することを含み、（a）抗 T I G I T アンタゴニスト抗体を含む医薬を、3 週間ごとに 1 回投与し、（b）ダラツムマブを、1 ～ 3 の投薬サイクルのそれぞれの間に 1 週間ごとに 1 回、4 ～ 8 の投薬

50

サイクルのそれぞれの間に3週間ごとに1回、及び投薬サイクル9からは4週間ごとに1回投与する。いくつかの態様では、投薬レジメンは、少なくとも12回の投薬サイクルを含む。他の態様では、投薬レジメンは少なくとも16回の投薬サイクルを含む。

【0185】

別の態様では、本発明は、再発性又は難治性のMMを有する対象を処置する方法で使用するための医薬の製造又は調製におけるダラツムマブを提供し、方法は、少なくとも9回の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、16mg/kgのダラツムマブを含む医薬と組み合わせて、600mgのチラゴルマブを対象に投与することを含み、(a)チラゴルマブを、3週間ごとに1回投与し、(b)ダラツムマブを含む医薬を、1～3の投薬サイクルのそれぞれの間に1週間ごとに1回、4～8の投薬サイクルのそれぞれの間に3週間ごとに1回、及び投薬サイクル9からは4週間ごとに1回投与する。いくつかの態様では、投薬レジメンは、少なくとも12回の投薬サイクルを含む。他の態様では、投薬レジメンは少なくとも16回の投薬サイクルを含む。

10

【0186】

別の態様では、本発明は、再発性又は難治性のMMを有する対象を処置する方法で使用するための医薬の製造又は調製におけるチラゴルマブ及びダラツムマブを提供し、方法は、少なくとも9回の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、16mg/kgのダラツムマブを含む医薬と組み合わせて、600mgの抗TIGITアンタゴニスト抗体を含む医薬を対象に投与することを含み、(a)抗TIGITアンタゴニスト抗体を含む医薬を、3週間ごとに1回投与し、(b)ダラツムマブを含む医薬を、1～3の投薬サイクルのそれぞれの間に1週間ごとに1回、4～8の投薬サイクルのそれぞれの間に3週間ごとに1回、及び投薬サイクル9からは4週間ごとに1回投与する。いくつかの態様では、投薬レジメンは、少なくとも12回の投薬サイクルを含む。他の態様では、投薬レジメンは少なくとも16回の投薬サイクルを含む。

20

【0187】

本明細書に記載の本発明の治療方法及び使用は、別の態様では、癌（例えば、血液癌、例えばリンパ腫（例えば、非ホジキンリンパ腫（NHL）、例えば、再発性若しくは難治性のDLBCL、又は再発性若しくは難治性のFL））を有する対象に、有効量の抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に記載の抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び抗CD20抗体（例えば、リツキシマブ）を、少なくとも第1及び第2の投薬サイクルを含む投薬レジメンで投与することを含み、(a)抗TIGITアンタゴニスト抗体を、3週間ごとに1回投与し、(b)抗CD20抗体を1週間ごとに1回投与することにより、対象を処置する。

30

【0188】

本明細書に記載の本発明の治療方法及び使用は、別の態様では、癌（例えば、血液癌、例えばリンパ腫（例えば、非ホジキンリンパ腫（NHL）、例えば、再発性若しくは難治性のDLBCL、又は再発性若しくは難治性のFL））を有する対象に、有効量の抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に記載の抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び抗CD20抗体（例えば、リツキシマブ）を、少なくとも第1、第2及び第3の投薬サイクルを含む投薬レジメンで投与することを含み、(a)抗TIGITアンタゴニスト抗体を、3週間ごとに1回投与し、(b)抗CD20抗体を1週間ごとに1回投与することにより、対象を処置する。

40

【0189】

いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗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、60

50

0 mg ± 10 mg、例えば、600 ± 6 mg、例えば、600 ± 5 mg、例えば、600 ± 3 mg、例えば、600 ± 1 mg、例えば、600 ± 0.5 mg、例えば、600 mg)の固定用量である。いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体(例えば、本明細書中に開示される抗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30 mg ~ 約600 mg(例えば、約50 mg ~ 約600 mg、例えば、約60 mg ~ 約600 mg、例えば、約100 mg ~ 約600 mg、例えば、約200 mg ~ 約600 mg、例えば、約200 mg ~ 約550 mg、例えば、約250 mg ~ 約500 mg、例えば、約300 mg ~ 約450 mg、例えば、約350 mg ~ 約400 mg、例えば、約375 mg)の固定用量である。いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体(例えば、本明細書中に開示される抗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600 mgの固定用量である。いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体(例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ)の有効量は、600 mgの固定用量である。

10

【0190】

いくつかの態様では、有効量の抗CD20抗体(例えば、リツキシマブ)は、250 mg / m² ~ 約500 mg / m²(例えば、約250 mg / m² ~ 約450 mg / m²、例えば、約250 mg / m² ~ 約400 mg / m²、例えば、約300 mg / m² ~ 約400 mg / m²、例えば、約325 mg / m² ~ 約400 mg / m²、例えば、約350 mg / m² ~ 約400 mg / m²、例えば、約350 mg / m² ~ 約375 mg / m²、例えば、約375 ± 2 mg / m²、約375 ± 1 mg / m²、約375 ± 0.5 mg / m²、約375 ± 0.2 mg / m²、又は約375 ± 0.1 mg / m²、例えば、約375 mg / m²)の用量である。いくつかの態様では、抗CD20抗体(例えば、リツキシマブ)の有効量は約375 mg / m²の用量である。

20

【0191】

本発明の方法及び使用のいずれにおいても、抗TIGITアンタゴニスト抗体(例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ)及び抗CD20抗体(例えば、リツキシマブ)は、少なくとも第1及び第2の投薬サイクル(例えば、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、又は50又はそれ以上の投薬サイクル)を含む投薬レジメンで投与され得る。他の態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体(例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ)及び抗CD20抗体(例えば、リツキシマブ)は、少なくとも第1、第2、及び第3の投薬サイクル(例えば、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、又は50又はそれ以上の投薬サイクル)を含む投薬レジメンで投与され得る。他の態様では、投薬レジメンは、少なくとも12回の投薬サイクルを含む。他の態様では、投薬レジメンは、少なくとも16回の投薬サイクルを含む。いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体(例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ)及び抗CD20抗体(例えば、リツキシマブ)の投薬サイクルは、臨床上の利益(例えば、確認された疾患進行、薬物耐性、死亡、又は許容できない毒性)が失われるまで継続する。いくつかの態様では、各投薬サイクルの長さは、約18日 ~ 24日(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日間又は24日間)である。いくつかの実施形態では、投薬サイクルの長さは、約21日間である。

30

40

【0192】

いくつかの態様では、投薬レジメンの各投薬サイクルは、単回用量の抗TIGITアンタ

50

ゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗 T I G I T アンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）を含む。いくつかの態様では、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗 T I G I T アンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）は、各投薬サイクルの約 1 日目（例えば、1 日目 ± 1 日目）に投与される。例えば、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗 T I G I T アンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）を、約 600 mg の固定用量で、各 21 日間サイクルの 1 日目（すなわち、3 週間ごとに約 600 mg の固定用量の）に静脈内投与する。別の態様では、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗 T I G I T アンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）を、約 600 mg の固定用量で、各 21 日間サイクルの 2 日目（すなわち、3 週間ごとに約 600 mg の固定用量の）に静脈内投与する。同様に他の態様では、第 1 の投薬サイクルは、抗 C D 20 抗体（例えば、リツキシマブ）の第 1 の用量（C 1 D 1）、第 2 の用量（C 1 D 2）及び第 3 の用量（C 1 D 3）を含み、第 2 の投薬サイクルは、少なくとも第 1 の用量（C 2 D 1）の抗 C D 20 抗体を含む。いくつかの態様では、投薬レジメンは、合計 4 用量の抗 C D 20 抗体（例えば、リツキシマブ）を含む。いくつかの態様では、方法は、抗 C D 20 抗体の C 1 D 1 を第 1 の投薬サイクルの 1 日目又はその前後（例えば、1 日目 ± 1 日目）に、抗 C D 20 抗体の C 1 D 2 を第 1 の投薬サイクルの 8 日目又はその前後（例えば、8 日目 ± 1 日目）に、抗 C D 20 抗体の C 1 D 3 を第 1 の投薬サイクルの 15 日目又はその前後（例えば、15 日目 ± 1 日目）に投与することを含む。例えば、抗 C D 20 抗体の C 1 D 1 は、第 1 の投薬サイクルの 1 日目に 375 mg / m² の用量で対象に静脈内投与され、抗 C D 20 抗体の C 1 D 2 は、第 1 の投薬サイクルの 8 日目に 375 mg / m² の用量で対象に静脈内投与される、抗 C D 20 抗体の C 1 D 3 は、第 1 の投薬サイクルの 15 日目に 375 mg / m² の用量で対象に静脈内投与される。いくつかの態様では、方法は、第 2 の投薬サイクルの 1 日目又はその前後（例えば、1 日目 ± 1 日目）に抗 C D 20 抗体の C 2 D 1 を対象に投与することを含む。例えば、抗 C D 20 抗体（例えば、リツキシマブ）の C 2 D 1 は、第 2 の投薬サイクルの 1 日目に 375 mg / m² の用量で対象に静脈内投与される。いくつかの態様では、抗 C D 20 抗体（例えば、リツキシマブ）の C 1 D 1、C 1 D 2、C 1 D 3 及び C 2 D 1 のいずれかが、2 つの用量に分割され、2 つの連続した日の経過にわたって対象に投与され得る。

10

20

30

【0193】

他の態様では、第 1 の投薬サイクルは、抗 C D 20 抗体の第 1 の用量（C 1 D 1）、第 2 の用量（C 1 D 2）及び第 3 の用量（C 1 D 3）を含み、第 2 の投薬サイクルは、抗 C D 20 抗体の第 1 の用量（C 2 D 1）、第 2 の用量（C 2 D 2）及び第 3 の用量（C 2 D 3）を含み、第 3 の投薬サイクルは、抗 C D 20 抗体（例えば、リツキシマブ）の少なくとも第 1 の用量（C 3 D 1）及び第 2 の用量（C 3 D 2）を含む。いくつかの態様では、投薬レジメンは、合計 8 用量の抗 C D 20 抗体（例えば、リツキシマブ）を含む。いくつかの態様では、方法は、抗 C D 20 抗体の C 1 D 1 を第 1 の投薬サイクルの 1 日目又はその前後（例えば、1 日目 ± 1 日目）に、抗 C D 20 抗体の C 1 D 2 を第 1 の投薬サイクルの 8 日目又はその前後（例えば、8 日目 ± 1 日目）に、抗 C D 20 抗体の C 1 D 3 を第 1 の投薬サイクルの 15 日目又はその前後（例えば、15 日目 ± 1 日目）に投与することを含む。例えば、抗 C D 20 抗体の C 1 D 1 は、第 1 の投薬サイクルの 1 日目に 375 mg / m² の用量で対象に静脈内投与され、抗 C D 20 抗体の C 1 D 2 は、第 1 の投薬サイクルの 8 日目に 375 mg / m² の用量で対象に静脈内投与される、抗 C D 20 抗体の C 1 D 3 は、第 1 の投薬サイクルの 15 日目に 375 mg / m² の用量で対象に静脈内投与される。いくつかの態様では、方法は、抗 C D 20 抗体の C 2 D 1 を第 2 の投薬サイクルの 1 日目又はその前後（例えば、1 日目 ± 1 日目）に、抗 C D 20 抗体の C 2 D 2 を第 2 の投薬サイクルの 8 日目又はその前後（例えば、8 日目 ± 1 日目）に、抗 C D 20 抗体の C 2 D 3 を第 2 の投薬サイクルの 15 日目又はその前後（例えば、15 日目 ± 1 日目）に対象に投与することを含む。例えば、抗 C D 20 抗体（例えば、リツキシマブ）の C 2 D 1 は、第 2 の投薬サイクルの 1 日目に 375 mg / m² の用量で対象に静脈内投与され、C 2

40

50

D 2 は、第 2 の投薬サイクルの 8 日目に $375 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で対象に静脈内投与され、C 2 D 3 は、第 2 の投薬サイクルの 15 日目に $375 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で対象に静脈内投与される。いくつかの態様では、方法は、第 3 の投薬サイクルの 1 日目又はその前後（例えば、1 日目 $\pm$ 1 日目）に抗 C D 2 0 抗体の C 3 D 1 を対象に投与し、第 3 の投薬サイクルの 8 日目又はその前後（例えば、8 日目 $\pm$ 1 日目）に抗 C D 2 0 抗体の C 3 D 2 を対象に投与することを含む。例えば、抗 C D 2 0 抗体（例えば、リツキシマブ）の C 3 D 1 を、第 3 の投薬サイクルの 1 日目に $375 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で対象に静脈内投与し、C 3 D 2 を、第 3 の投薬サイクルの 8 日目に $375 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で対象に静脈内投与する。いくつかの態様では、抗 C D 2 0 抗体（例えば、リツキシマブ）の C 1 D 1、C 1 D 2、C 1 D 3、C 2 D 1、C 2 D 2、C 2 D 3、C 3 D 1 及び C 3 D 2 のいずれかが、2 つの用量に分割され、2 つの連続する日の経過にわたって対象に投与される場合がある。

10

【0194】

いくつかの態様では、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗 T I G I T アンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び抗 C D 2 0 抗体（例えば、リツキシマブ）は両方とも同じ日に投与される。例えば、いくつかの態様では、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗 T I G I T アンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び抗 C D 2 0 抗体は両方とも、投薬サイクル 1 及び 2 のそれぞれの 1 日目又はその前後（例えば、1 日目 $\pm$ 1 日目）に投与される。他の態様では、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗 T I G I T アンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び抗 C D 2 0 抗体は両方とも、投薬サイ 20
クル 1、2 及び 3 のそれぞれの 1 日目又はその前後（例えば、1 日目 $\pm$ 1 日目）に投与される。いくつかの態様では、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗 T I G I T アンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）は、抗 C D 2 0 抗体（例えば、リツキシマブ）の前に対象に投与される。いくつかの態様では、例えば、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体の投与後及び抗 C D 2 0 抗体の投与前に、方法は、介在する第 1 の観察期間を含む。いくつかの態様では、方法は、抗 C D 2 0 抗体の投与後の第 2 の観察期間を更に含む。いくつかの態様では、方法は、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体の投与後の第 1 の観察期間及び抗 C D 2 0 抗体の投与後の第 2 の観察期間の両方を含む。いくつかの態様では、第 1 及び第 2 の観察期間は、それぞれ約 30 分～約 60 分の長さである。第 1 及び第 2 の観察期間がそれぞれ約 60 分である態様では、方法は、第 1 及び第 2
30
の観察期間中の抗 T I G I T アンタゴニスト抗体及び抗 C D 2 0 抗体の投与後約 30 ± 10 分での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）をそれぞれ記録することを含み得る。第 1 及び第 2 の観察期間がそれぞれ約 30 分である態様では、方法は、第 1 及び第 2 の観察期間中の抗 T I G I T アンタゴニスト抗体及び抗 C D 2 0 抗体の投与後約 15 ± 10 分での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）をそれぞれ記録することを含み得る。

20

30

【0195】

いくつかの態様では、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗 T I G I T アンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び抗 C D 2 0 抗体（例えば、リツキシマブ）が同日に投与されることが予定されている場合、抗 C D 2 0 抗体は 1 日に投与され、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体は次の連続した日に投与される。したがって、いくつかの態様では、抗 C D 2 0 抗体（例えば、リツキシマブ）は、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗 T I G I T アンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）の前に対象に投与される。例えば、抗 C D 2 0 抗体は 1 日目に投与され得、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体は 2 日目に投与され得る。いくつかの態様では、抗 C D 2 0 抗体の投与後及び抗 T I G I T アンタゴニスト抗体の投与前に、方法は、介在する第 1 の観察期間を含む。いくつかの態様では、方法は、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体の投与後の第 2 の観察期間を含む。いくつかの態様では、方法は、抗 C D 2 0 抗体の投与後の第 1 の観察期間及び抗 T I G I T アンタゴニスト抗体の投与後の第 2 の観察期間の両方を含む。いくつかの態様では、第 1 及び第 2 の観察期間はそれぞれ、約 30
40
50

40

50

分～約60分の長さである。第1及び第2の観察期間がそれぞれ約60分である態様では、方法は、第1及び第2の観察期間中の抗CD20抗体及び抗TIGITアンタゴニスト抗体の投与後約30±10分での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）をそれぞれ記録することを含み得る。第1及び第2の観察期間がそれぞれ約30分である態様では、方法は、第1及び第2の観察期間中の抗CD20抗体及び抗TIGITアンタゴニスト抗体の投与後約15±10分での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）をそれぞれ記録することを含み得る。

【0196】

別の態様では、本発明は、600mgの固定用量のチラゴルマブ及び375mg/m²の用量のリツキシマブを対象に投与することによる再発性又は難治性のNHLを有する対象を処置する方法であって、各投薬サイクルの長さが21日間であり、（a）各投薬サイクルが、各投薬サイクルの1日目又はその前後に投与される単回用量のチラゴルマブを含み、（b）第1の投薬サイクルが、第1の用量（C1D1）、第2の用量（C1D2）、及び第3の用量（C1D3）のリツキシマブを含み、C1D1、C1D2、及びC1D3が、第1の投薬サイクルのそれぞれ、1日目、8日目及び15日目、又はそれらの前後に投与され、（c）第2の投薬サイクルが、第2の投薬サイクルの1日目又はその前後に投与される単回用量のリツキシマブを更に含み、該投薬レジメンが合計4用量のリツキシマブを含む、方法を提供する。

【0197】

別の態様では、本発明は、第1、第2及び第3の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、600mgの固定用量のチラゴルマブ及び375mg/m²の用量のリツキシマブを対象に投与することによる再発性又は難治性のNHLを有する対象を処置する方法であって、各投薬サイクルの長さが21日間であり、（a）各投薬サイクルが、各投薬サイクルの1日目又はその前後に投与される単回用量のチラゴルマブを含み、（b）第1の投薬サイクルが、第1の用量（C1D1）、第2の用量（C1D2）、及び第3の用量（C1D3）のリツキシマブを含み、C1D1、C1D2、及びC1D3が、第1の投薬サイクルのそれぞれ、1日目、8日目及び15日目、又はそれらの前後に投与され、（c）第2の投薬サイクルが、第2の投薬サイクルの1日目、8日目及び15日目、又はそれらの前後に投与される第1の用量（C2D1）、第2の用量（C2D2）、及び第3の用量（C2D3）のリツキシマブを更に含み、（d）第3の投薬サイクルが第1の用量（C3D1）及び第2の用量（C3D2）のリツキシマブを更に含み、C3D1及びC3D2が第3の投薬サイクルのそれぞれ、1日目及び8日目、又はそれらの前後に投与される、該投薬レジメンが合計8用量のリツキシマブを含む、方法を提供する。

【0198】

別の態様では、本発明は、癌（例えば、血液癌、例えばリンパ腫（例えば、非ホジキンリンパ腫（NHL）、例えば、再発性若しくは難治性のDLBCL又は再発性若しくは難治性のFL））を有する対象を処置する方法で使用するための抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び抗CD20抗体（例えば、リツキシマブ）であって、方法が、少なくとも第1及び第2の投薬サイクルを含む投薬レジメンで有効量の抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に記載の抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び抗CD20抗体（例えば、リツキシマブ）を対象に投与することを含み、（a）抗TIGITアンタゴニスト抗体を、3週間ごとに1回投与し、（b）抗CD20抗体を1週間ごとに1回投与する、抗TIGITアンタゴニスト抗体及び抗CD20抗体を提供する。いくつかの態様では、投薬レジメンは、少なくとも12回の投薬サイクルを含む。いくつかの態様では、投薬レジメンは、少なくとも16回の投薬サイクルを含む。

【0199】

別の態様では、本発明は、癌（例えば、血液癌、例えばリンパ腫（例えば、非ホジキンリンパ腫（NHL）、例えば、再発性若しくは難治性のDLBCL又は再発性若しくは難治性のFL））を有する対象を処置する方法で使用するための抗TIGITアンタゴニスト

10

20

30

40

50

抗体（例えば、本明細書中に開示される抗 T I G I T アンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び抗 C D 2 0 抗体（例えば、リツキシマブ）であって、方法は、少なくとも第 1、第 2 及び第 3 の投薬サイクルを含む投薬レジメンで有効量の抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に記載の抗 T I G I T アンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び抗 C D 2 0 抗体（例えば、リツキシマブ）を対象に投与することを含み、（a）抗 T I G I T アンタゴニスト抗体を 3 週間ごとに 1 回投与し、（b）抗 C D 2 0 抗体を 1 週間ごとに 1 回投与することにより、対象を処置する、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体及び抗 C D 2 0 抗体を提供する。いくつかの態様では、投薬レジメンは、少なくとも 16 回の投薬サイクルを含む。

【0200】

いくつかの態様では、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗 T I G I T 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 30 mg ～ 約 1200 mg（例えば、約 30 mg ～ 約 1100 mg、例えば、約 60 mg ～ 約 1000 mg、例えば、約 100 mg ～ 約 900 mg、例えば、約 200 mg ～ 約 800 mg、例えば、約 300 mg ～ 約 800 mg、例えば、約 400 mg ～ 約 800 mg、例えば、約 400 mg ～ 約 750 mg、例えば、約 450 mg ～ 約 750 mg、例えば、約 500 mg ～ 約 700 mg、例えば、約 550 mg ～ 約 650 mg、例えば、600 mg ± 10 mg、例えば、600 ± 6 mg、例えば、600 ± 5 mg、例えば、600 ± 3 mg、例えば、600 ± 1 mg、例えば、600 ± 0.5 mg、例えば、600 mg）の固定用量である。いくつかの態様では、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗 T I G I T 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 30 mg ～ 約 600 mg（例えば、約 50 mg ～ 約 600 mg、例えば、約 60 mg ～ 約 600 mg、例えば、約 100 mg ～ 約 600 mg、例えば、約 200 mg ～ 約 600 mg、例えば、約 200 mg ～ 約 550 mg、例えば、約 250 mg ～ 約 500 mg、例えば、約 300 mg ～ 約 450 mg、例えば、約 350 mg ～ 約 400 mg、例えば、約 375 mg）の固定用量である。いくつかの態様では、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗 T I G I T 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 600 mg の固定用量である。いくつかの態様では、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗 T I G I T アンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）の有効量は、600 mg の固定用量である。

【0201】

いくつかの態様では、有効量の抗 C D 2 0 抗体（例えば、リツキシマブ）は、250 mg / m² ～ 約 500 mg / m²（例えば、約 250 mg / m² ～ 約 450 mg / m²、例えば、約 250 mg / m² ～ 約 400 mg / m²、例えば、約 300 mg / m² ～ 約 400 mg / m²、例えば、約 325 mg / m² ～ 約 400 mg / m²、例えば、約 350 mg / m² ～ 約 400 mg / m²、例えば、約 350 mg / m² ～ 約 375 mg / m²、例えば、約 375 ± 2 mg / m²、約 375 ± 1 mg / m²、約 375 ± 0.5 mg / m²、約 375 ± 0.2 mg / m²、又は約 375 ± 0.1 mg / m²、例えば、約 375 mg / m²）の用量である。いくつかの態様では、抗 C D 2 0 抗体（例えば、リツキシマブ）の有効量は約 375 mg / m² の用量である。

【0202】

本発明の使用のいずれにおいても、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗 T I G I T アンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び抗 C D 2 0 抗体（例えば、リツキシマブ）は、少なくとも第 1 及び第 2 の投薬サイクル（例えば、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、又は 50 又はそれ以上の投薬サイクル）を含む投薬レジメンで投与されるものとする。他の態様では、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例え

10

20

30

40

50

ば、本明細書中に開示される抗 T I G I T アンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ) 及び抗 C D 2 0 抗体 (例えば、リツキシマブ) は、少なくとも第 1、第 2、及び第 3 の投薬サイクル (例えば、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、又は 50 又はそれ以上の投薬サイクル) を含む投薬レジメンで投与されるものとする。

【0203】

他の態様では、投薬レジメンは、少なくとも 12 回の投薬サイクルを含む。他の態様では、投薬レジメンは、少なくとも 16 回の投薬サイクルを含む。いくつかの態様では、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体 (例えば、本明細書中に開示される抗 T I G I T アンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ) 及び抗 C D 2 0 抗体 (例えば、リツキシマブ) の投薬サイクルは、臨床上の利益 (例えば、確認された疾患進行、薬物耐性、死亡、又は許容できない毒性) が失われるまで継続する。いくつかの態様では、各投薬サイクルの長さは、約 18 日～24 日 (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 日間又は 24 日間) である。いくつかの実施形態では、投薬サイクルの長さは、約 21 日間である。

【0204】

いくつかの態様では、投薬レジメンの各投薬サイクルは、単回用量の抗 T I G I T アンタゴニスト抗体 (例えば、本明細書中に開示される抗 T I G I T アンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ) を含む。いくつかの態様では、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体 (例えば、本明細書中に開示される抗 T I G I T アンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ) は、各投薬サイクルの約 1 日目 (例えば、1 日目±1 日目) に投与されるものとする。例えば、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体 (例えば、本明細書中に開示される抗 T I G I T アンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ) は、各 21 日間サイクルの 1 日目 (すなわち、3 週間ごとに約 600 mg の固定用量の) に約 600 mg の固定用量で静脈内投与されるものとする。別の態様では、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体 (例えば、本明細書中に開示される抗 T I G I T アンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ) を、約 600 mg の固定用量で、各 21 日間サイクルの 2 日目 (すなわち、3 週間ごとに約 600 mg の固定用量の) に静脈内投与するものとする。同様に他の態様では、第 1 の投薬サイクルは、抗 C D 2 0 抗体 (例えば、リツキシマブ) の第 1 の用量 (C 1 D 1)、第 2 の用量 (C 1 D 2) 及び第 3 の用量 (C 1 D 3) を含み、第 2 の投薬サイクルは、少なくとも第 1 の用量 (C 2 D 1) の抗 C D 2 0 抗体 (例えば、リツキシマブ) を含む。いくつかの態様では、投薬レジメンは、合計 4 用量の抗 C D 2 0 抗体 (例えば、リツキシマブ) を含む。いくつかの態様では、方法は、抗 C D 2 0 抗体の C 1 D 1 を第 1 の投薬サイクルの 1 日目又はその前後 (例えば、1 日目±1 日目) に、抗 C D 2 0 抗体の C 1 D 2 を第 1 の投薬サイクルの 8 日目又はその前後 (例えば、8 日目±1 日目) に、抗 C D 2 0 抗体の C 1 D 3 を第 1 の投薬サイクルの 15 日目又はその前後 (例えば、15 日目±1 日目) に投与することを含む。例えば、抗 C D 2 0 抗体の C 1 D 1 は、第 1 の投薬サイクルの 1 日目に 375 mg / m² の用量で対象に静脈内投与されるものとし、抗 C D 2 0 抗体の C 1 D 2 は、第 1 の投薬サイクルの 8 日目に 375 mg / m² の用量で対象に静脈内投与されるものとし、抗 C D 2 0 抗体の C 1 D 3 は、第 1 の投薬サイクルの 15 日目に 375 mg / m² の用量で対象に静脈内投与されるものとする。いくつかの態様では、方法は、第 2 の投薬サイクルの 1 日目又はその前後 (例えば、1 日目±1 日目) に抗 C D 2 0 抗体の C 2 D 1 を対象に投与することを含む。例えば、抗 C D 2 0 抗体 (例えば、リツキシマブ) の C 2 D 1 は、第 2 の投薬サイクルの 1 日目に 375 mg / m² の用量で対象に静脈内投与されるものとする。いくつかの態様では、抗 C D 2 0 抗体 (例えば、リツキシマブ) の C 1 D 1、C 1 D 2、C 1 D 3 及び C 2 D 1 のいずれかが、2 つの用量に分割され、2 つの連続した日の経過にわたって対象に投与され得る。

【0205】

他の態様では、第1の投薬サイクルは、抗CD20抗体の第1の用量（C1D1）、第2の用量（C1D2）及び第3の用量（C1D3）を含み、第2の投薬サイクルは、抗CD20抗体の第1の用量（C2D1）、第2の用量（C2D2）及び第3の用量（C2D3）を含み、第3の投薬サイクルは、抗CD20抗体（例えば、リツキシマブ）の少なくとも第1の用量（C3D1）及び第2の用量（C3D2）を含む。いくつかの態様では、投薬レジメンは、合計8用量の抗CD20抗体（例えば、リツキシマブ）を含む。いくつかの態様では、方法は、抗CD20抗体のC1D1を第1の投薬サイクルの1日目又はその前後（例えば、1日目±1日目）に、抗CD20抗体のC1D2を第1の投薬サイクルの8日目又はその前後（例えば、8日目±1日目）に、抗CD20抗体のC1D3を第1の投薬サイクルの15日目又はその前後（例えば、15日目±1日目）に投与することを含む。例えば、抗CD20抗体のC1D1は、第1の投薬サイクルの1日目に375 mg/m²の用量で対象に静脈内投与されるものとし、抗CD20抗体のC1D2は、第1の投薬サイクルの8日目に375 mg/m²の用量で対象に静脈内投与されるものとし、抗CD20抗体のC1D3は、第1の投薬サイクルの15日目に375 mg/m²の用量で対象に静脈内投与されるものとする。いくつかの態様では、方法は、抗CD20抗体のC2D1を第2の投薬サイクルの1日目又はその前後（例えば、1日目±1日目）に、抗CD20抗体のC2D2を第2の投薬サイクルの8日目又はその前後（例えば、8日目±1日目）に、抗CD20抗体のC2D3を第2の投薬サイクルの15日目又はその前後（例えば、15日目±1日目）に対象に投与することを含む。例えば、抗CD20抗体（例えば、リツキシマブ）のC2D1は、第2の投薬サイクルの1日目に375 mg/m²の用量で対象に静脈内投与されるものとし、C2D2は、第2の投薬サイクルの8日目に375 mg/m²の用量で対象に静脈内投与されるものとし、C2D3は、第2の投薬サイクルの15日目に375 mg/m²の用量で対象に静脈内投与されるものとする。いくつかの態様では、方法は、第3の投薬サイクルの1日目又はその前後（例えば、1日目±1日目）に抗CD20抗体のC3D1を対象に投与し、第3の投薬サイクルの8日目又はその前後（例えば、8日目±1日目）に抗CD20抗体のC3D2を対象に投与することを含む。例えば、抗CD20抗体（例えば、リツキシマブ）のC3D1は、第3の投薬サイクルの1日目に375 mg/m²の用量で対象に静脈内投与されるものとし、C3D2は、第3の投薬サイクルの8日目に375 mg/m²の用量で対象に静脈内投与されるものとする。いくつかの態様では、抗CD20抗体（例えば、リツキシマブ）のC1D1、C1D2、C1D3、C2D1、C2D2、C2D3、C3D1及びC3D2のいずれかが、2つの用量に分割され、2つの連続する日の経過にわたって対象に投与される場合がある。

【0206】

いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び抗CD20抗体（例えば、リツキシマブ）は両方とも同じ日に投与されるものとする。例えば、いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び抗CD20抗体は両方とも、投薬サイクル1及び2のそれぞれの1日目又はその前後（例えば、1日目±1日目）に投与されるものとする。他の態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び抗CD20抗体は両方とも、投薬サイクル1、2及び3のそれぞれの1日目又はその前後（例えば、1日目±1日目）に投与されるものとする。いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）は、抗CD20抗体（例えば、リツキシマブ）の前に対象に投与されるものとする。いくつかの態様では、例えば、抗TIGITアンタゴニスト抗体の投与後及び抗CD20抗体の投与前に、方法は、介在する第1の観察期間を含む。いくつかの態様では、方法は、抗CD20抗体の投与後の第2の観察期間を更に含む。いくつかの態様では、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CD20抗体の投与後の第2の観察期間の両方を含む。いくつかの態様では、第1及び第2の観察期間

10

20

30

40

50

はそれぞれ、約30分～約60分の長さである。第1及び第2の観察期間がそれぞれ約60分である態様では、方法は、第1及び第2の観察期間中の抗TIGITアンタゴニスト抗体及び抗CD20抗体の投与後約30±10分での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）をそれぞれ記録することを含み得る。第1及び第2の観察期間がそれぞれ約30分である態様では、方法は、第1及び第2の観察期間中の抗TIGITアンタゴニスト抗体及び抗CD20抗体の投与後約15±10分での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）をそれぞれ記録することを含み得る。

【0207】

いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び抗CD20抗体（例えば、リツキシマブ）が同日に投与されることが予定されている場合、抗CD20抗体は1日に投与され、抗TIGITアンタゴニスト抗体は次の連続した日に投与されるものとする。したがって、いくつかの態様では、抗CD20抗体（例えば、リツキシマブ）は、抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）の前に対象に投与されるものとする。例えば、抗CD20抗体は1日目に投与され、抗TIGITアンタゴニスト抗体は2日目に投与されるものとする。いくつかの態様では、抗CD20抗体の投与後及び抗TIGITアンタゴニスト抗体の投与前に、方法は、介在する第1の観察期間を含む。いくつかの態様では、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。いくつかの態様では、方法は、抗CD20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の観察期間の両方を含む。いくつかの態様では、第1及び第2の観察期間はそれぞれ、約30分～約60分の長さである。第1及び第2の観察期間がそれぞれ約60分である態様では、方法は、第1及び第2の観察期間中の抗CD20抗体及び抗TIGITアンタゴニスト抗体の投与後約30±10分での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）をそれぞれ記録することを含み得る。第1及び第2の観察期間がそれぞれ約30分である態様では、方法は、第1及び第2の観察期間中の抗CD20抗体及び抗TIGITアンタゴニスト抗体の投与後約15±10分での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）をそれぞれ記録することを含み得る。

【0208】

別の態様では、本発明は、再発性又は難治性のNHLを有する対象を処置する方法において使用するためのチラゴルマブ及びリツキシマブであって、該方法は、600mgの固定用量のチラゴルマブ及び375mg/m²の用量のリツキシマブを対象に投与することを含み、各投薬サイクルの長さが21日間であり、（a）各投薬サイクルが、各投薬サイクルの1日目又はその前後に投与される単回用量のチラゴルマブを含み、（b）第1の投薬サイクルが、第1の用量（C1D1）、第2の用量（C1D2）、及び第3の用量（C1D3）のリツキシマブを含み、C1D1、C1D2、及びC1D3が、第1の投薬サイクルのそれぞれ、1日目、8日目及び15日目、又はそれらの前後に投与され、（c）第2の投薬サイクルが、第2の投薬サイクルの1日目又はその前後に投与される単回用量のリツキシマブを更に含み、該投薬レジメンが合計4用量のリツキシマブを含む、チラゴルマブ及びリツキシマブを提供する。いくつかの態様では、投薬レジメンは、少なくとも12回の投薬サイクルを含む。いくつかの態様では、投薬レジメンは、少なくとも16回の投薬サイクルを含む。

【0209】

別の態様では、本発明は、再発性又は難治性のNHLを有する対象を処置する方法において使用するためのチラゴルマブ及びリツキシマブであって、該方法が、少なくとも第1、第2及び第3の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、600mgの固定用量のチラゴルマブ及び375mg/m²の用量のリツキシマブを対象に投与することを含み、各投薬サイクルの長さは21日間であり、（a）各投薬サイクルは、各投薬サイクルの1日目又はそ

の前後に投与される単回用量のチラゴルマブを含み、(b)第1の投薬サイクルが、第1の用量(C1D1)、第2の用量(C1D2)、及び第3の用量(C1D3)のリツキシマブを含み、C1D1、C1D2、及びC1D3が、第1の投薬サイクルのそれぞれ、1日目、8日目及び15日目、又はそれらの前後に投与され、(c)第2の投薬サイクルが、第2の投薬サイクルの1日目、8日目及び15日目、又はそれらの前後に投与される第1の用量(C2D1)、第2の用量(C2D2)及び第3の用量(C2D3)のリツキシマブを更に含み、(d)第3の投薬サイクルが、第1の用量(C3D1)及び第2の用量(C3D2)のリツキシマブを更に含み、C3D1及びC3D2を、第3の投薬サイクルのそれぞれ1日目及び8日目、又はそれらの前後に投与し、投薬レジメンが合計8用量のリツキシマブを含む、チラゴルマブ及びリツキシマブを提供する。いくつかの態様では、投薬レジメンは、少なくとも12回の投薬サイクルを含む。いくつかの態様では、投薬レジメンは、少なくとも16回の投薬サイクルを含む。

10

【0210】

別の態様では、本発明は、癌(例えば、血液癌、例えば骨髄腫(例えば、多発性骨髄腫(MM)、例えば、再発性又は難治性のMM)、又はリンパ腫(例えば、非ホジキンリンパ腫(NHL)、例えば、再発性若しくは難治性のDLBCL、又は再発性若しくは難治性のFL))を有する対象を処置する方法で使用するための医薬の製造又は調製における抗TIGITアンタゴニスト抗体(例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ)であって、方法が、少なくとも第1及び第2の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、抗CD20抗体(例えば、リツキシマブ)と組み合わせて抗TIGITアンタゴニスト抗体を含む有効量の医薬を対象に投与することを含み、(a)抗TIGITアンタゴニスト抗体を含む医薬を、3週間に1回投与し、(b)抗CD20抗体を1週間に1回投与する、抗TIGITアンタゴニスト抗体を提供する。いくつかの態様では、投薬レジメンは、少なくとも12回の投薬サイクルを含む。いくつかの態様では、投薬レジメンは、少なくとも16回の投薬サイクルを含む。

20

【0211】

別の態様では、本発明は、癌(例えば、血液癌(例えば、血液癌、例えば骨髄腫(例えば、多発性骨髄腫(MM)、例えば、再発性又は難治性のMM)、又はリンパ腫(例えば、非ホジキンリンパ腫(NHL)、例えば、再発性若しくは難治性のDLBCL、又は再発性若しくは難治性のFL))を有する対象を処置する方法で使用するための医薬の製造又は調製における抗TIGITアンタゴニスト抗体(例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ)であって、方法が、少なくとも第1、第2及び第3の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、抗CD20抗体(例えば、リツキシマブ)と組み合わせて抗TIGITアンタゴニスト抗体を含む有効量の医薬を対象に投与することを含み、(a)抗TIGITアンタゴニスト抗体を含む医薬を、3週間ごとに1回投与し、(b)抗CD20抗体を1週間ごとに1回投与する、抗TIGITアンタゴニスト抗体を提供する。いくつかの態様では、投薬レジメンは、少なくとも12回の投薬サイクルを含む。いくつかの態様では、投薬レジメンは、少なくとも16回の投薬サイクルを含む。

30

【0212】

別の態様では、本発明は、癌(例えば、血液癌、例えばリンパ腫(例えば、非ホジキンリンパ腫(NHL)例えば、再発性若しくは難治性のDLBCL、又は再発性若しくは難治性のFL))を有する対象を処置する方法で使用するための医薬の製造又は調製における抗CD20抗体(例えば、リツキシマブ)であって、方法が、少なくとも第1及び第2の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、抗CD20抗体(例えば、リツキシマブ)を含む医薬と組み合わせて有効量の抗TIGITアンタゴニスト抗体を対象に投与することを含み、(a)抗TIGITアンタゴニスト抗体を、3週間ごとに1回投与し、(b)抗CD20抗体を含む医薬を1週間ごとに1回投与する、抗CD20抗体を提供する。いくつかの態様では、投薬レジメンは、少なくとも12回の投薬サイクルを含む。いくつかの態様では、投薬レジメンは、少なくとも16回の投薬サイクルを含む。

40

50

【0213】

別の態様では、本発明は、癌（例えば、血液癌、例えばリンパ腫（例えば、非ホジキンリンパ腫（NHL）例えば、再発性若しくは難治性のDLBCL、又は再発性若しくは難治性のFL））を有する対象を処置する方法で使用するための医薬の製造又は調製における抗CD20抗体（例えば、リツキシマブ）であって、方法が、少なくとも第1、第2及び第3の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、抗CD20抗体（例えば、リツキシマブ）を含む医薬と組み合わせて有効量の抗TIGITアンタゴニスト抗体を対象に投与することを含み、（a）抗TIGITアンタゴニスト抗体を、3週間ごとに1回投与し、（b）抗CD20抗体を含む医薬を1週間ごとに1回投与する、抗CD20抗体を提供する。いくつかの態様では、投薬レジメンは、少なくとも12回の投薬サイクルを含む。いくつかの態様では、投薬レジメンは、少なくとも16回の投薬サイクルを含む。

10

【0214】

別の態様では、本発明は、癌（例えば、血液癌（例えば、血液癌、例えばリンパ腫（例えば、非ホジキンリンパ腫（NHL）、例えば、再発性若しくは難治性のDLBCL、又は再発性若しくは難治性のFL））を有する対象を処置する方法において使用するための医薬の製造又は調製における抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び抗CD20アンタゴニスト抗体（例えば、リツキシマブ）であって、方法が、少なくとも第1及び第2の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、有効量の抗TIGITアンタゴニスト抗体を含む医薬及び抗CD20抗体（例えば、リツキシマブ）を含む医薬を対象に投与することを含み、（a）抗TIGITアンタゴニスト抗体を含む医薬を、3週間ごとに1回投与し、（b）抗CD20抗体を含む医薬を1週間ごとに1回投与する、抗TIGITアンタゴニスト抗体及び抗CD20アンタゴニスト抗体を提供する。いくつかの態様では、投薬レジメンは、少なくとも12回の投薬サイクルを含む。いくつかの態様では、投薬レジメンは、少なくとも16回の投薬サイクルを含む。

20

【0215】

別の態様では、本発明は、癌（例えば、血液癌、例えばリンパ腫（例えば、非ホジキンリンパ腫（NHL）、例えば、再発性若しくは難治性のDLBCL、又は再発性若しくは難治性のFL））を有する対象を処置する方法において使用するための医薬の製造又は調製における抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び抗CD20アンタゴニスト抗体（例えば、リツキシマブ）であって、方法が、少なくとも第1、第2及び第3の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、有効量の抗TIGITアンタゴニスト抗体を含む医薬及び抗CD20抗体（例えば、リツキシマブ）を含む医薬を対象に投与することを含み、（a）抗TIGITアンタゴニスト抗体を含む医薬を、3週間ごとに1回投与し、（b）抗CD20抗体を含む医薬を1週間ごとに1回投与する、抗TIGITアンタゴニスト抗体及び抗CD20アンタゴニスト抗体を提供する。いくつかの態様では、投薬レジメンは、少なくとも12回の投薬サイクルを含む。いくつかの態様では、投薬レジメンは、少なくとも16回の投薬サイクルを含む。

30

【0216】

いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗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。いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、

40

50

本明細書中に開示される抗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。いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体(例えば、本明細書中に開示される抗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。いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体(例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ)の有効量は、600mgの固定用量である。

10

【0217】

いくつかの態様では、有効量の抗CD20抗体(例えば、リツキシマブ)は、250mg/m²~約500mg/m²(例えば、約250mg/m²~約450mg/m²、例えば、約250mg/m²~約400mg/m²、例えば、約300mg/m²~約400mg/m²、例えば、約325mg/m²~約400mg/m²、例えば、約350mg/m²~約400mg/m²、例えば、約350mg/m²~約375mg/m²、例えば、約375±2mg/m²、約375±1mg/m²、約375±0.5mg/m²、約375±0.2mg/m²、又は約375±0.1mg/m²、例えば、約375mg/m²)の用量である。いくつかの態様では、抗CD20抗体(例えば、リツキシマブ)の有効量は約375mg/m²の用量である。

20

【0218】

本発明のいずれかの使用では、(a)抗CD20抗体(例えば、リツキシマブ)及び抗TIGITアンタゴニスト抗体(例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ)を含む医薬、(b)抗TIGITアンタゴニスト抗体(例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ)及び抗CD20抗体(例えば、リツキシマブ)を含む医薬、又は(c)抗TIGITアンタゴニスト抗体(例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ)を含む医薬及び抗CD20抗体(例えば、リツキシマブ)を含む医薬は、少なくとも第1及び第2の投薬サイクル(例えば、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、又は50又はそれ以上の投薬サイクル)を含む投薬レジメンで投与されるものとする。他の態様では、(a)抗CD20抗体(例えば、リツキシマブ)及び抗TIGITアンタゴニスト抗体(例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ)を含む医薬、(b)抗TIGITアンタゴニスト抗体(例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ)及び抗CD20抗体(例えば、リツキシマブ)を含む医薬、又は(c)抗TIGITアンタゴニスト抗体(例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ)を含む医薬及び抗CD20抗体(例えば、リツキシマブ)を含む医薬は、少なくとも第1、第2及び第3の投薬サイクル(例えば、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、又は50又はそれ以上の投薬サイクル)を含む投薬レジメンで投与されるものとする。他の態様では、投薬レジメンは、少なくとも12回の投薬サイクルを含む。他の態様では、投薬レジメンは、少なくとも16回の投薬サイクルを含む。いくつかの態様では、(a)抗CD20抗体(例えば、リツキシマブ)及び抗TIGITアンタゴニスト抗体(例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマ

30

40

50

ブ)を含む医薬、(b)抗TIGITアンタゴニスト抗体(例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ)及び抗CD20抗体(例えば、リツキシマブ)を含む医薬、又は(c)抗TIGITアンタゴニスト抗体(例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ)を含む医薬及び抗CD20抗体(例えば、リツキシマブ)を含む医薬の投薬サイクルは、臨床的利益(例えば、確認された疾患進行、薬物耐性、死亡、又は許容できない毒性)が失われるまで継続する。いくつかの態様では、各投薬サイクルの長さは、約18日~24日(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日間又は24日間)である。いくつかの実施形態では、投薬サイクルの長さは、約21日間である。

10

【0219】

いくつかの態様では、投薬レジメンの各投薬サイクルは、単回用量の抗TIGITアンタゴニスト抗体(例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ)又はその医薬を含む。いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体(例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ)又はその医薬は、各投薬サイクルの約1日目(例えば、1日目±1日目)に投与されるものとする。例えば、抗TIGITアンタゴニスト抗体(例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ)又はその医薬は、各21日間サイクルの1日目(すなわち、3週間ごとに約600mgの固定用量の)に約600mgの固定用量で静脈内投与される。別の態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体(例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ)又はその医薬は、各21日間サイクルの2日目(すなわち、3週間ごとに約600mgの固定用量の)に約600mgの固定用量で静脈内投与される。同様に他の態様では、第1の投薬サイクルは、抗CD20抗体(例えば、リツキシマブ)又はその医薬の第1の用量(C1D1)、第2の用量(C1D2)及び第3の用量(C1D3)を含み、第2の投薬サイクルは、少なくとも第1の用量(C2D1)の抗CD20抗体(例えば、リツキシマブ)又はその医薬を含む。いくつかの態様では、投薬レジメンは、合計4用量の抗CD20抗体(例えば、リツキシマブ)又はその医薬を含む。いくつかの態様では、方法は、抗CD20抗体(例えば、リツキシマブ)又はその医薬のC1D1を第1の投薬サイクルの1日目又はその前後(例えば、1日目±1日目)に、抗CD20抗体(例えば、リツキシマブ)又はその医薬のC1D2を第1の投薬サイクルの8日目又はその前後(例えば、8日目±1日目)に、抗CD20抗体(例えば、リツキシマブ)又はその医薬のC1D3を第1の投薬サイクルの15日目又はその前後(例えば、15日目±1日目)に投与することを含む。例えば、抗CD20抗体(例えば、リツキシマブ)又はその医薬のC1D1は、第1の投薬サイクルの1日目に375mg/m²の用量で対象に静脈内投与されるものとし、抗CD20抗体のC1D2(例えば、リツキシマブ)又はその医薬は、第1の投薬サイクルの8日目に375mg/m²の用量で対象に静脈内投与されるものとし、抗CD20抗体のC1D3(例えば、リツキシマブ)又はその医薬は、第1の投薬サイクルの15日目に375mg/m²の用量で対象に静脈内投与されるものとする。いくつかの態様では、方法は、第2の投薬サイクルの1日目又はその前後(例えば、1日目±1日目)に抗CD20抗体(例えば、リツキシマブ)又はその医薬のC2D1を対象に投与することを含む。例えば、抗CD20抗体(例えば、リツキシマブ)(例えば、リツキシマブ)又はその医薬のC2D1は、第2の投薬サイクルの1日目に375mg/m²の用量で対象に静脈内投与されるものとする。いくつかの態様では、抗CD20抗体(例えば、リツキシマブ)(例えば、リツキシマブ)又はその医薬のC1D1、C1D2、C1D3及びC2D1のいずれかが、2つの用量に分割され、2つの連続した日の経過にわたって対象に投与され得る。

20

30

40

【0220】

他の態様では、第1の投薬サイクルは、抗CD20抗体(例えば、リツキシマブ)又はその医薬の第1の用量(C1D1)、第2の用量(C1D2)及び第3の用量(C1D3)

50

を含み、第2の投薬サイクルは、抗CD20抗体（例えば、リツキシマブ）又はその医薬の第1の用量（C2D1）、第2の用量（C2D2）及び第3の用量（C2D3）を含み、第3の投薬サイクルは、抗CD20抗体（例えば、リツキシマブ）又はその医薬の少なくとも第1の用量（C3D1）及び第2の用量（C3D2）を含む。いくつかの態様では、投薬レジメンは、合計8用量の抗CD20抗体（例えば、リツキシマブ）又はその医薬を含む。いくつかの態様では、方法は、抗CD20抗体（例えば、リツキシマブ）又はその医薬のC1D1を第1の投薬サイクルの1日目又はその前後（例えば、1日目±1日目）に、抗CD20抗体（例えば、リツキシマブ）又はその医薬のC1D2を第1の投薬サイクルの8日目又はその前後（例えば、8日目±1日目）に、抗CD20抗体（例えば、リツキシマブ）又はその医薬のC1D3を第1の投薬サイクルの15日目又はその前後（例えば、15日目±1日目）に投与することを含む。例えば、抗CD20抗体（例えば、リツキシマブ）又はその医薬のC1D1は、第1の投薬サイクルの1日目に375 mg/m²の用量で対象に静脈内投与されるものとし、抗CD20抗体のC1D2（例えば、リツキシマブ）又はその医薬は、第1の投薬サイクルの8日目に375 mg/m²の用量で対象に静脈内投与されるものとし、抗CD20抗体のC1D3（例えば、リツキシマブ）又はその医薬は、第1の投薬サイクルの15日目に375 mg/m²の用量で対象に静脈内投与されるものとする。いくつかの態様では、方法は、抗CD20抗体（例えば、リツキシマブ）又はその医薬のC2D1を第2の投薬サイクルの1日目又はその前後（例えば、1日目±1日目）に、抗CD20抗体（例えば、リツキシマブ）又はその医薬のC2D2を第2の投薬サイクルの8日目又はその前後（例えば、8日目±1日目）に、抗CD20抗体（例えば、リツキシマブ）又はその医薬のC2D3を第2の投薬サイクルの15日目又はその前後（例えば、15日目±1日目）に対象に投与することを含む。例えば、抗CD20抗体（例えば、リツキシマブ）又はその医薬のC2D1は、第2の投薬サイクルの1日目に375 mg/m²の用量で対象に静脈内投与されるものとし、抗CD20抗体のC2D2（例えば、リツキシマブ）又はその医薬は、第2の投薬サイクルの8日目に375 mg/m²の用量で対象に静脈内投与されるものとし、抗CD20抗体のC2D3（例えば、リツキシマブ）又はその医薬は、第2の投薬サイクルの15日目に375 mg/m²の用量で対象に静脈内投与されるものとする。いくつかの態様では、方法は、第3の投薬サイクルの1日目又はその前後（例えば、1日目±1日目）に抗CD20抗体（例えば、リツキシマブ）又はその医薬のC3D1を対象に投与し、第3の投薬サイクルの8日目又はその前後（例えば、8日目±1日目）に抗CD20抗体（例えば、リツキシマブ）又はその医薬のC3D2を対象に投与することを含む。例えば、抗CD20抗体（例えば、リツキシマブ）又はその医薬のC3D1は、第3の投薬サイクルの1日目に375 mg/m²の用量で対象に静脈内投与されるものとし、抗CD20抗体（例えば、リツキシマブ）又はその医薬のC3D2は、第3の投薬サイクルの8日目に375 mg/m²の用量で対象に静脈内投与されるものとする。いくつかの態様では、抗CD20抗体（例えば、リツキシマブ）又はその医薬のC1D1、C1D2、C1D3、C2D1、C2D2、C2D3、C3D1及びC3D2のいずれかが、2つの用量に分割され、2つの連続する日の経過にわたって対象に投与される場合がある。

【0221】

いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び抗CD20抗体（例えば、リツキシマブ）は両方とも同じ日に投与されるものとする。例えば、いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び抗CD20抗体は両方とも、投薬サイクル1及び2のそれぞれの1日目又はその前後（例えば、1日目±1日目）に投与されるものとする。他の態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び抗CD20抗体は両方とも、投薬サイクル1、2及び3のそれぞれの1日目又はその前後（例えば、1日目±1日目）に投与されるものとする。いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニス

10

20

30

40

50

ト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗 T I G I T アンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）は、抗 C D 2 0 抗体（例えば、リツキシマブ）の前に対象に投与されるものとする。いくつかの態様では、例えば、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体の投与後及び抗 C D 2 0 抗体の投与前に、方法は、介在する第 1 の観察期間を含む。いくつかの態様では、方法は、抗 C D 2 0 抗体の投与後の第 2 の観察期間を更に含む。いくつかの態様では、方法は、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体の投与後の第 1 の観察期間及び抗 C D 2 0 抗体の投与後の第 2 の観察期間の両方を含む。いくつかの態様では、第 1 及び第 2 の観察期間はそれぞれ、約 3 0 分～約 6 0 分の長さである。第 1 及び第 2 の観察期間がそれぞれ約 6 0 分である態様では、方法は、第 1 及び第 2 の観察期間中の抗 T I G I T アンタゴニスト抗体及び抗 C D 2 0 抗体の投与後約 3 0 ± 1 0 分での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）をそれぞれ記録することを含み得る。第 1 及び第 2 の観察期間がそれぞれ約 3 0 分である態様では、方法は、第 1 及び第 2 の観察期間中の抗 T I G I T アンタゴニスト抗体及び抗 C D 2 0 抗体の投与後約 1 5 ± 1 0 分での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）をそれぞれ記録することを含み得る。

10

【0222】

いくつかの態様では、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗 T I G I T アンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）及び抗 C D 2 0 抗体（例えば、リツキシマブ）が同日に投与されることが予定されている場合、抗 C D 2 0 抗体は 1 日に投与され、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体は次の連続した日に投与される。したがって、いくつかの態様では、抗 C D 2 0 抗体（例えば、リツキシマブ）は、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗 T I G I T アンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）の前に対象に投与される。例えば、抗 C D 2 0 抗体は 1 日目に投与され得、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体は 2 日目に投与され得る。いくつかの態様では、抗 C D 2 0 抗体の投与後及び抗 T I G I T アンタゴニスト抗体の投与前に、方法は、介在する第 1 の観察期間を含む。いくつかの態様では、方法は、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体の投与後の第 2 の観察期間を含む。いくつかの態様では、方法は、抗 C D 2 0 抗体の投与後の第 1 の観察期間及び抗 T I G I T アンタゴニスト抗体の投与後の第 2 の観察期間の両方を含む。いくつかの態様では、第 1 及び第 2 の観察期間はそれぞれ、約 3 0 分～約 6 0 分の長さである。第 1 及び第 2 の観察期間がそれぞれ約 6 0 分である態様では、方法は、第 1 及び第 2 の観察期間中の抗 C D 2 0 抗体及び抗 T I G I T アンタゴニスト抗体の投与後約 3 0 ± 1 0 分での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）をそれぞれ記録することを含み得る。第 1 及び第 2 の観察期間がそれぞれ約 3 0 分である態様では、方法は、第 1 及び第 2 の観察期間中の抗 C D 2 0 抗体及び抗 T I G I T アンタゴニスト抗体の投与後約 1 5 ± 1 0 分での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）をそれぞれ記録することを含み得る。

20

30

【0223】

別の態様では、本発明は、再発性又は難治性の N H L を有する対象を処置する方法に使用するための医薬の製造又は調製におけるチラゴルマブを提供し、該方法は、少なくとも第 1 及び第 2 の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、375 mg / m² の用量のリツキシマブと組み合わせて、600 mg の固定用量のチラゴルマブを含む医薬を対象に投与することを含み、各投薬サイクルの長さは 21 日間であり、（a）各投薬サイクルは、各投薬サイクルの 1 日目又はその前後に投与されるチラゴルマブを含む単回用量の医薬を含み、（b）第 1 の投薬サイクルが、リツキシマブの第 1 の用量（C1D1）、第 2 の用量（C1D2）及び第 3 の用量（C1D3）を含み、C1D1、C1D2 及び C1D3 は、第 1 の投薬サイクルのそれぞれ 1 日目、8 日目及び 15 日目又はそれらの前後に投与され、（c）第 2 の投薬サイクルが、第 2 の投薬サイクルの 1 日目又はその前後に投与される単回用量のリツキシマブを更に含み、該投薬レジメンが合計 4 用量のリツキシマブを含む。いくつかの態様では、投薬レジメンは、少なくとも 12 回の投薬サイクルを含む。いくつかの態様では、投薬レジメンは、少なくとも 16 回の投薬サイクルを含む。

40

50

【0224】

別の態様では、本発明は、再発性又は難治性のNHLを有する対象を処置する方法において使用するための医薬の製造又は調製におけるチラゴルマブを提供し、該方法は、少なくとも第1、第2及び第3の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、600mgの固定用量のチラゴルマブを含む医薬を、375mg/m²の用量のリツキシマブと組み合わせて対象に投与することを含み、各投薬サイクルの長さは21日間であり、(a)各投薬サイクルは、各投薬サイクルの1日目又はその前後に投与されるチラゴルマブを含む単回用量の医薬を含み、(b)第1の投薬サイクルは、第1の用量(C1D1)、第2の用量(C1D2)、及び第3の用量(C1D3)のリツキシマブを含み、C1D1、C1D2、及びC1D3は、第1の投薬サイクルのそれぞれ、1日目、8日目及び15日目、又はそれらの前後に投与され、(c)第2の投薬サイクルは、第1の用量(C2D1)、第2の用量(C2D2)及び第3の用量(C2D3)のリツキシマブを更に含み、C2D1、C2D2及びC2D3は、第2の投薬サイクルのそれぞれ、1日目、8日目及び15日目、又はそれらの前後に投与され、(d)第3の投薬サイクルは、第1の用量(C3D1)及び第2の用量(C3D2)のリツキシマブを更に含み、C3D1及びC3D2は、第3の投薬サイクルのそれぞれ1日目及び8日目、又はそれらの前後に投与され、投薬レジメンは合計8用量のリツキシマブを含む。いくつかの態様では、投薬レジメンは、少なくとも12回の投薬サイクルを含む。いくつかの態様では、投薬レジメンは、少なくとも16回の投薬サイクルを含む。

10

【0225】

別の態様では、本発明は、再発性又は難治性のNHLを有する対象を処置する方法に使用するための医薬の製造又は調製におけるリツキシマブを提供し、該方法は、少なくとも第1及び第2の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、375mg/m²の用量のリツキシマブを含む医薬と組み合わせて、600mgの固定用量のチラゴルマブを対象に投与することを含み、各投薬サイクルの長さは21日間であり、(a)各投薬サイクルは、各投薬サイクルの1日目又はその前後に投与される単回用量のチラゴルマブを含み、(b)第1の投薬サイクルが、リツキシマブを含む医薬の第1の用量(C1D1)、第2の用量(C1D2)及び第3の用量(C1D3)を含み、C1D1、C1D2及びC1D3は、第1の投薬サイクルのそれぞれ1日目、8日目及び15日目又はそれらの前後に投与され、(c)第2の投薬サイクルが、第2の投薬サイクルの1日目又はその前後に投与されるリツキシマブを含む単回用量の医薬を更に含み、該投薬レジメンが合計4用量のリツキシマブを含む。いくつかの態様では、投薬レジメンは、少なくとも12回の投薬サイクルを含む。いくつかの態様では、投薬レジメンは、少なくとも16回の投薬サイクルを含む。

20

30

【0226】

別の態様では、本発明は、再発性又は難治性のNHLを有する対象を処置する方法において使用するための医薬の製造又は調製におけるリツキシマブを提供し、該方法は、少なくとも第1、第2及び第3の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、600mgの固定用量のチラゴルマブを、375mg/m²の用量のリツキシマブを含む医薬と組み合わせて対象に投与することを含み、各投薬サイクルの長さは21日間であり、(a)各投薬サイクルは、各投薬サイクルの1日目又はその前後に投与される単回用量のチラゴルマブを含み、(b)第1の投薬サイクルは、第1の用量(C1D1)、第2の用量(C1D2)、及び第3の用量(C1D3)のリツキシマブを含む医薬を含み、C1D1、C1D2、及びC1D3は、第1の投薬サイクルのそれぞれ、1日目、8日目及び15日目、又はそれらの前後に投与され、(c)第2の投薬サイクルは、第1の用量(C2D1)、第2の用量(C2D2)及び第3の用量(C2D3)のリツキシマブを含む医薬を更に含み、C2D1、C2D2及びC2D3は、第2の投薬サイクルのそれぞれ、1日目、8日目及び15日目、又はそれらの前後に投与され、(d)第3の投薬サイクルは、第1の用量(C3D1)及び第2の用量(C3D2)のリツキシマブを含む医薬を更に含み、C3D1及びC3D2は、第3の投薬サイクルのそれぞれ1日目及び8日目、又はそれらの前後に投与され、投薬レジメンは合計8用量のリツキシマブを含む医薬を含む。いくつかの態様では、投

40

50

薬レジメンは、少なくとも12回の投薬サイクルを含む。いくつかの態様では、投薬レジメンは、少なくとも16回の投薬サイクルを含む。

【0227】

別の態様では、本発明は、再発性又は難治性のNHLを有する対象を処置する方法に使用するための医薬の製造又は調製におけるチラゴルマブ及びリツキシマブを提供し、該方法は、少なくとも第1及び第2の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、 375 mg/m^2 の用量のリツキシマブを含む医薬と組み合わせて、 600 mg の固定用量のチラゴルマブを含む医薬を対象に投与することを含み、各投薬サイクルの長さは21日間であり、(a)各投薬サイクルは、各投薬サイクルの1日目又はその前後に投与されるチラゴルマブを含む単回用量の医薬を含み、(b)第1の投薬サイクルが、リツキシマブを含む医薬の第1の用量(C1D1)、第2の用量(C1D2)及び第3の用量(C1D3)を含み、C1D1、C1D2及びC1D3は、第1の投薬サイクルのそれぞれ1日目、8日目及び15日目又はそれらの前後に投与され、(c)第2の投薬サイクルが、第2の投薬サイクルの1日目又はその前後に投与されるリツキシマブを含む単回用量の医薬を更に含み、該投薬レジメンが合計4用量のリツキシマブを含む医薬を含む。いくつかの態様では、投薬レジメンは、少なくとも12回の投薬サイクルを含む。いくつかの態様では、投薬レジメンは、少なくとも16回の投薬サイクルを含む。

10

【0228】

別の態様では、本発明は、再発性又は難治性のNHLを有する対象を処置する方法において使用するための医薬の製造又は調製におけるチラゴルマブ及びリツキシマブを提供し、該方法は、少なくとも第1、第2及び第3の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、 600 mg の固定用量のチラゴルマブを含む医薬を、 375 mg/m^2 の用量のリツキシマブを含む医薬と組み合わせて対象に投与することを含み、各投薬サイクルの長さは21日間であり、(a)各投薬サイクルは、各投薬サイクルの1日目又はその前後に投与されるチラゴルマブを含む単回用量の医薬を含み、(b)第1の投薬サイクルは、第1の用量(C1D1)、第2の用量(C1D2)、及び第3の用量(C1D3)のリツキシマブを含む医薬を含み、C1D1、C1D2、及びC1D3は、第1の投薬サイクルのそれぞれ、1日目、8日目及び15日目、又はそれらの前後に投与され、(c)第2の投薬サイクルは、第1の用量(C2D1)、第2の用量(C2D2)及び第3の用量(C2D3)のリツキシマブを含む医薬を更に含み、C2D1、C2D2及びC2D3は、第2の投薬サイクルのそれぞれ、1日目、8日目及び15日目、又はそれらの前後に投与され、(d)第3の投薬サイクルは、少なくとも第1の用量(C3D1)及び第2の用量(C3D2)のリツキシマブを含む医薬を更に含み、C3D1及びC3D2は、第3の投薬サイクルのそれぞれ1日目及び8日目、又はそれらの前後に投与され、投薬レジメンは合計8用量のリツキシマブを含む医薬を含む。いくつかの態様では、投薬レジメンは、少なくとも12回の投薬サイクルを含む。いくつかの態様では、投薬レジメンは、少なくとも16回の投薬サイクルを含む。

20

30

【0229】

本明細書に記載の使用のための方法、使用及び組成物のいずれにおいても、対象は、抗TIGITアンタゴニスト抗体(例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ)に対する注入関連反応を有する。そのような態様では、上記方法は、抗TIGITアンタゴニスト抗体(例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ)のその後の投与の前に抗ヒスタミン剤(例えば、ジフェンヒドラミン)及び/又は解熱剤(例えば、アセトアミノフェン)を対象に投与することを更に含む。

40

【0230】

本明細書に記載の使用のための方法、使用及び組成物のいずれにおいても、抗TIGITアンタゴニスト抗体(例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ)又はその医薬、及び抗CD38抗体(例えば、ダラツムマブ)又はその医薬は、血液癌を有する対象を処置するためのものである。いくつかの態様では

50

、血液癌は骨髄腫である。いくつかの態様では、骨髄腫は、多発性骨髄腫（MM）である。いくつかの態様では、MMは、再発性又は難治性のMMである。いくつかの態様では、対象は、MMのための確立された治療法が適切かつ利用可能でないか、又はそれらの確立された治療法に対して不耐性である反復性又は再発性のMMを有する。いくつかの態様では、対象は、少なくとも3つの以前の治療レジメン（例えば、プロテアソーム阻害薬を含有する少なくとも1つの事前レジメン、免疫調節薬を含有する少なくとも1つ、及び抗CD38抗体を含有する少なくとも1つを含む）を受けたことがある。いくつかの態様では、測定可能な疾患は、下記の1つ以上を有する対象として定義される。（a）血清モノクローナルタンパク質（Mタンパク質） $\geq 0.5 \text{ g/dL}$ $\geq 5 \text{ g/L}$ ；（b）尿中Mタンパク質 $\geq 200 \text{ mg/24時間}$ ；及び／又は（c）無血清軽鎖（SFLC）アッセイ：Involved SFLC $\geq 10 \text{ mg/dL}$ ($\geq 100 \text{ mg/L}$) 及び異常SFLC比 (< 0.26 又は > 1.65)。

10

【0231】

いくつかの態様では、患者は、総ヘモグロビン $\geq 8 \text{ g/dL}$ 及び血清クレアチニン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$ 及びクレアチンクリアランス $\geq 30 \text{ mL/分}$ （計算値又は24時間の尿採取当たり）を有する。いくつかの態様では、対象は、末梢血白血球の $2000/\mu\text{L}$ 又は20%を超える絶対的形質細胞数によって定義されるような原発性又は続発性形質細胞白血病を有しない

【0232】

本明細書に記載の使用のための方法、使用及び組成物のいずれにおいても、抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）又はその医薬、及び抗CD20抗体（例えば、リツキシマブ）又はその医薬は、血液癌を有する対象を処置するためのものである。いくつかの態様では、血液癌はリンパ腫である。いくつかの態様では、リンパ腫は非ホジキンリンパ腫（NHL）である。いくつかの実施形態において、NHLは、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）である。他の態様では、NHLは、再発性又は難治性の濾胞性リンパ腫（FL）である。いくつかの態様では、対象は、組織学的に実証されたDLBCL又は形質転換FLの病歴を有し、少なくとも2つの以前の全身処置レジメン（例えば、アントラサイクリンを含有する少なくとも1つの事前レジメン、及び抗CD20指向性治療を含む少なくとも1つを含む）の後に再発したか又はそれに応答しなかったことがあり、治療目的又はより高い優先順位の適切な治療法（例えば、標準化学療法、自家SCT）が存在しない。いくつかの態様では、対象は、少なくとも一個の二次元的に測定可能な病変（コンピュータ断層撮影〔CT〕スキャンによるその最大寸法が 1.5 cm 超）を有する。他の態様では、対象は、現在CNSリンパ腫を有していない、又はその病歴を有していない。いくつかの態様では、対象は、総ヘモグロビン $\geq 9 \text{ g/dL}$ 及び血清クレアチニン $\leq \text{ULN}$ 又は推定クレアチニンCL $\geq 60 \text{ mL/分}$ を有する。

20

30

【0233】

本明細書中に記載される使用のための方法、使用又は組成物のいずれかにおけるいくつかの態様では、対象は、0又は1である米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）パフォーマンスステータス（PS）及び12週間以上の平均余命を有する。いくつかの態様では、対象は、AST及びALTが正常値の上限（ULN）の3倍以下であり、総血清ビリルビンが $1.5 \times \text{ULN}$ 以下であり、アルカリホスファターゼが $2.5 \times \text{ULN}$ 以下である。いくつかの態様では、対象は、血小板数 $\geq 75,000/\mu\text{L}$ 及びANC $\geq 1000/\mu\text{L}$ を有する。いくつかの態様では、本明細書に記載の使用のための方法、使用又は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）感染を有していない、又は既知の慢性活動性EBV感染を有していない、若しくはその疑いがない。いくつかの態様では、対象はEBV IgMについて陰性であり、及び／又はEBV PCRによって陰性である。いくつかの態様では、対象は、EBV IgMについて陰性であり、及び／又はEBV PCRについて陰性であり、かつEBV IgGについて陽性であり、及び／又はエプスタイン・バー核抗原（EBNA）について陽性である。他の

40

50

態様では、対象はEBV I g Gについて陰性であり、及び／又はEBNAについて陰性である。いくつかの態様では、患者は、抗TIGITアンタゴニスト抗体、抗CD38抗体及び／又は抗CD20抗体の投与前4週間以内に、化学療法、モノクローナル抗体、放射性イムノコンジュゲート、抗体-薬物コンジュゲート、ホルモン療法及び／又は放射線療法を使用していない。

【0234】

いくつかの態様では、本明細書に記載の方法、使用、又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CD38抗体又は抗CD20抗体の投与は臨床応答をもたらす。いくつかの態様では、臨床応答は、基準ORR、DOR及び／又はPFSと比較した、対象の客観的奏効率（ORR）、客観的奏効期間（DOR）及び／又は無増悪生存期間（PFS）における増大である。いくつかの態様では、基準ORR、DOR、及び／又はPFSは、基準集団に由来し得る。いくつかの態様では、基準集団は、例えば、（a）抗CD38抗体若しくは抗CD20抗体なしで抗TIGITアンタゴニスト抗体を受けた患者の集団、又は（b）抗TIGITアンタゴニスト抗体なしで抗CD38抗体若しくは抗CD20抗体を受けた患者の集団であり得る。いくつかの態様では、ORR、DOR及びPFSが、国際骨髄腫ワーキンググループ（IMWG）基準を使用して評価される。他の態様では、ORR、DOR及びPFSが、悪性リンパ腫に対するルガーノ応答基準（ルガーノ分類）を使用して評価される。いくつかの態様では、ORRは、スクリーニング中、サイクル1～21のそれぞれの間、及び処置の中止時に評価され得る。

10

20

【0235】

本明細書に記載の本発明の治療方法及び使用は、別の態様では、癌（例えば、血液癌（例えば、骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫（MM）、例えば、再発性又は難治性のMM）、又はリンパ腫（例えば、非ホジキンリンパ腫（NHL）、例えば、再発性若しくは難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、又は再発性若しくは難治性の濾胞性リンパ腫（FL））を有する対象に、1回以上の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、有効量の抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に記載の抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）を投与することを含み、抗TIGITアンタゴニスト抗体は3週間ごとに1回投与され、それにより対象を処置する。いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に記載の抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）を、単剤療法として投与する。

30

【0236】

いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗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。いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗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。いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗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。

40

50

いくつかの態様では、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗 T I G I T アンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）の有効量は、600mgの固定用量である。

【0237】

本発明の方法及び使用のいずれにおいても、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗 T I G I T アンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）は、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、又は50回又はそれ以上の投薬サイクル）を含む投薬レジメンで投与され得る。他の態様では、投薬レジメンは少なくとも9回の投薬サイクルを含む。他の態様では、投薬レジメンは、少なくとも12回の投薬サイクルを含む。他の態様では、投薬レジメンは、少なくとも16回の投薬サイクルを含む。いくつかの態様では、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗 T I G I T アンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）の投薬サイクルは、臨床上の利益（例えば、確認された疾患進行、薬物耐性、死亡、又は許容できない毒性）が失われるまで継続する。いくつかの態様では、各投薬サイクルの長さは、約18日～24日（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日間又は24日間）である。いくつかの実施形態では、投薬サイクルの長さは、約21日間である。

10

20

【0238】

いくつかの態様では、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗 T I G I T アンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）は、各投薬サイクルの約1日目（例えば、1日目±1日目）に投与される。例えば、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗 T I G I T アンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）を、約600mgの固定用量で、各21日間サイクルの1日目（すなわち、3週間ごとに約600mgの固定用量の）に静脈内投与する。別の態様では、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗 T I G I T アンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）を、約600mgの固定用量で、各21日間サイクルの2日目（すなわち、3週間ごとに約600mgの固定用量の）に静脈内投与する。

30

【0239】

いくつかの態様では、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体の投与後、方法は観察期間を含む。いくつかの態様では、観察期間は、約30分～約60分の長さである。観察期間が約60分である態様では、方法は、観察期間中の抗 T I G I T アンタゴニスト抗体の投与後約30±10分で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。観察期間が約30分である態様では、方法は、観察期間中の抗 T I G I T アンタゴニスト抗体の投与後約15±10分で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。

【0240】

別の態様では、本発明は、1回以上の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、600mgの固定用量のチラゴルマブを対象に投与することによる再発性又は難治性のMMを有する対象を処置する方法であって、各投薬サイクルの長さが21日間であり、各投薬サイクルの1日目又はその前後にチラゴルマブを投与する方法を提供する。いくつかの態様では、投薬レジメンは、少なくとも12回の投薬サイクルを含む。他の態様では、投薬レジメンは少なくとも16回の投薬サイクルを含む。いくつかの態様では、チラゴルマブは、単剤療法として投与される。

40

【0241】

別の態様では、本発明は、1回以上の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、600mgの固定用量のチラゴルマブを対象に投与することによる再発性又は難治性のNHLを有する対象を処置する方法であって、各投薬サイクルの長さが21日間であり、各投薬サイクル

50

の1日目又はその前後にチラゴルマブを投与する方法を提供する。いくつかの態様では、投薬レジメンは、少なくとも12回の投薬サイクルを含む。他の態様では、投薬レジメンは少なくとも16回の投薬サイクルを含む。いくつかの態様では、チラゴルマブは、単剤療法として投与される。

【0242】

別の態様では、本発明は、癌（例えば、血液癌（例えば、骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫（MM）、例えば、再発性又は難治性のMM）、又はリンパ腫（例えば、非ホジキンリンパ腫（NHL）、例えば、再発性若しくは難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、又は再発性若しくは難治性の濾胞性リンパ腫（FL）））を有する対象を処置する方法で使用するための抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）を提供し、方法は、1回以上の投薬サイクルを含む投薬レジメンで有効量の抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に記載の抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）を対象に投与することを含み、抗TIGITアンタゴニスト抗体は、3週間ごとに1回投与される。いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に記載の抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）を、単剤療法として投与するものとする。

10

【0243】

いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗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。いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗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。いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗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。いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）の有効量は、600mgの固定用量である。

20

30

【0244】

本発明の使用のいずれにおいても、抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）は、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、又は50回又はそれ以上の投薬サイクル）を含む投薬レジメンで投与されるものとする。他の態様では、投薬レジメンは少なくとも9回の投薬サイクルを含む。他の態様では、投薬レジメンは、少なくとも12回の投薬サイクルを含む。他の態様では、投薬レジメンは、少なくとも16回の投薬サイクルを含む。いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、

40

50

本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ)の投薬サイクルは、临床上の利益(例えば、確認された疾患進行、薬物耐性、死亡、又は許容できない毒性)が失われるまで継続する。いくつかの態様では、各投薬サイクルの長さは、約18日~24日(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日間又は24日間)である。いくつかの実施形態では、投薬サイクルの長さは、約21日間である。

【0245】

いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体(例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ)は、各投薬サイクルの約1日目(例えば、1日目±1日目)に投与されるものとする。例えば、抗TIGITアンタゴニスト抗体(例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ)は、各21日間サイクルの1日目(すなわち、3週間ごとに約600mgの固定用量の)に約600mgの固定用量で静脈内投与されるものとする。別の態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体(例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ)を、約600mgの固定用量で、各21日間サイクルの2日目(すなわち、3週間ごとに約600mgの固定用量の)に静脈内投与するものとする。

10

【0246】

いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体の投与後、方法は観察期間を含む。いくつかの態様では、観察期間は、約30分~約60分の長さである。観察期間が約60分である態様では、方法は、観察期間中の抗TIGITアンタゴニストの投与後約30±10分で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。観察期間が約30分である態様では、方法は、観察期間中の抗TIGITアンタゴニスト抗体の投与後約15±10分で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。

20

【0247】

別の態様では、本発明は、1回以上の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、600mgの固定用量のチラゴルマブを対象に投与することを含む再発性又は難治性のMMを有する対象を処置する方法で使用するためのチラゴルマブであって、各投薬サイクルの長さが21日間であり、各投薬サイクルの1日目又はその前後にチラゴルマブを投与する、チラゴルマブを提供する。いくつかの態様では、投薬レジメンは、少なくとも12回の投薬サイクルを含む。他の態様では、投薬レジメンは少なくとも16回の投薬サイクルを含む。いくつかの態様では、チラゴルマブは、単剤療法として投与されるものとする。

30

【0248】

別の態様では、本発明は、再発性又は難治性のNHLを有する対象を処置する方法において使用するためのチラゴルマブであって、方法が、1回以上の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、600mgの固定用量のチラゴルマブを対象に投与することを含み、各投薬サイクルの長さが21日間であり、各投薬サイクルの1日目又はその前後にチラゴルマブを投与する、チラゴルマブを提供する。いくつかの態様では、投薬レジメンは、少なくとも12回の投薬サイクルを含む。他の態様では、投薬レジメンは少なくとも16回の投薬サイクルを含む。いくつかの態様では、チラゴルマブは、単剤療法として投与される。

40

【0249】

別の態様では、本発明は、癌(血液癌(例えば、骨髄腫(例えば、多発性骨髄腫(MM)、例えば、再発性若しくは難治性のMM)、又はリンパ腫(例えば、非ホジキンリンパ腫(NHL)、例えば、再発性若しくは難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、又は再発性若しくは難治性の濾胞性リンパ腫(FL)))を有する対象を処置する方法で使用するための医薬の製造又は調製における有効量の抗TIGITアンタゴニスト抗体(例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ)の使用であって、該方法が、1回以上の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、抗TIGITアンタゴニスト抗体を含む有効量の医薬を対象に投与することを含み、抗

50

ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体を含む医薬が３週間ごとに１回投与される使用を提供する。いくつかの態様では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に記載の抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）を含む医薬は、単剤療法として投与される。

【０２５０】

いくつかの態様では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗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８００ｍ
10
ｇ、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。いくつかの態様では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗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２５０
20
ｍｇ～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。いくつかの態様では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗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。いくつかの態様では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）の有効量は、６００ｍｇの固定用量である。

【０２５１】

本発明の使用のいずれにおいても、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）を含む医薬は、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
30
、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、又は５０回又はそれ以上の投薬サイクル）を含む投薬レジメンで投与される。他の態様では、投薬レジメンは少なくとも９回の投薬サイクルを含む。他の態様では、投薬レジメンは、少なくとも１２回の投薬サイクルを含む。他の態様では、投薬レジメンは、少なくとも１６回の投薬サイクルを含む。いくつかの態様では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）を含む医薬の投薬サイクルは、臨床上の利益（例えば、確認された疾患進行、薬物耐性、死亡、又は許容できない毒性）が失われるまで継続する。いくつかの態様では、各投薬サイ
40
クルの長さは、約１８日～２４日（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日間又は２４日間）である。いくつかの実施形態では、投薬サイクルの長さは、約２１日間である。

【０２５２】

いくつかの態様では、抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）又はその医薬は、各投薬サイクルの約１日目（例えば、１日目±１日目）に投与されるものとする。例えば、抗ＴＩ
50
ＧＩＴアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗ＴＩＧＩＴアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）又はその医薬は、各２１日間サイクルの１日目（すなわち、３週間ごとに約６００ｍｇの固定用量の）に約６００ｍｇの固定用量で静脈内投与さ

れる。別の態様では、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗 T I G I T アンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）又はその医薬は、各 21 日間サイクルの 2 日目（すなわち、3 週間ごとに約 600 mg の固定用量の）に約 600 mg の固定用量で静脈内投与される。

【0253】

いくつかの態様では、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体の投与後、方法は観察期間を含む。いくつかの態様では、観察期間は、約 30 分～約 60 分の長さである。観察期間が約 60 分である態様では、方法は、観察期間中の抗 T I G I T アンタゴニスト抗体の投与後約 30 ± 10 分で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。観察期間が約 30 分である態様では、方法は、観察期間中の抗 T I G I T アンタゴニスト抗体の投与後約 15 ± 10 分で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。

10

【0254】

別の態様では、本発明は、再発性又は難治性の MM を有する対象を処置する方法で使用するための医薬の製造又は調製におけるチラゴルマブを提供し、該方法は、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体を含む医薬 600 mg を、1 回以上の投薬サイクルを含む投薬レジメンで対象に投与することを含み、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体を含む医薬は、3 週間ごとに 1 回投与される。いくつかの態様では、投薬レジメンは、少なくとも 12 回の投薬サイクルを含む。他の態様では、投薬レジメンは少なくとも 16 回の投薬サイクルを含む。いくつかの態様では、チラゴルマブを含む医薬は、単剤療法として投与される。

20

【0255】

別の態様では、本発明は、再発性又は難治性の NHL を有する対象を処置する方法で使用するための医薬の製造又は調製におけるチラゴルマブを提供し、該方法は、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体を含む医薬 600 mg を、1 回以上の投薬サイクルを含む投薬レジメンで対象に投与することを含み、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体を含む医薬は、3 週間ごとに 1 回投与される。いくつかの態様では、投薬レジメンは、少なくとも 12 回の投薬サイクルを含む。他の態様では、投薬レジメンは少なくとも 16 回の投薬サイクルを含む。いくつかの態様では、チラゴルマブを含む医薬は、単剤療法として投与される。

【0256】

本明細書に記載の使用のための方法、使用及び組成物のいずれにおいても、対象は、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗 T I G I T アンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）に対する注入関連反応を有する。そのような態様では、上記方法は、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗 T I G I T アンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）のその後の投与の前に抗ヒスタミン剤（例えば、ジフェンヒドラミン）及び／又は解熱剤（例えば、アセトアミノフェン）を対象に投与することを更に含む。

30

【0257】

本明細書に記載の使用のための方法、使用及び組成物のいずれにおいても、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗 T I G I T アンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）又はその医薬は、血液癌を有する対象を処置するためのものである。

40

【0258】

いくつかの態様では、血液癌は骨髄腫である。いくつかの態様では、骨髄腫は、多発性骨髄腫（MM）である。いくつかの態様では、MM は、再発性又は難治性の MM である。いくつかの態様では、対象は、MM のための確立された治療法が適切かつ利用可能でないか、又はそれらの確立された治療法に対して不耐性である反復性又は再発性の MM を有する。いくつかの態様では、対象は、少なくとも 3 つの以前の治療レジメン（例えば、プロテアソーム阻害薬を含有する少なくとも 1 つの事前レジメン、免疫調節薬を含有する少なくとも 1 つ、及び抗 CD38 抗体を含有する少なくとも 1 つを含む）を受けたことがある。いくつかの態様では、測定可能な疾患は、下記の 1 つ以上を有する対象として定義される

50

。(a) 血清モノクローナルタンパク質 (Mタンパク質) $\geq 0.5 \text{ g/dL}$ $\geq 5 \text{ g/L}$; (b) 尿中Mタンパク質 $\geq 200 \text{ mg/24時間}$; 及び/又は (c) 無血清軽鎖 (SFLC) アッセイ: Involved SFLC $\geq 10 \text{ mg/dL}$ ($\geq 100 \text{ mg/L}$) 及び異常SFLC比 (< 0.26 又は > 1.65)。

【0259】

いくつかの態様では、患者は、総ヘモグロビン $\geq 8 \text{ g/dL}$ 及び血清クレアチニン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$ 及びクレアチンクリアランス $\geq 30 \text{ mL/分}$ (計算値又は24時間の尿採取当たり) を有する。いくつかの態様では、対象は、末梢血白血球の $2000/\mu\text{L}$ 又は 20% を超える絶対的形質細胞数によって定義されるような原発性又は続発性形質細胞白血病を有しない

10

【0260】

いくつかの態様では、血液癌はリンパ腫である。いくつかの態様では、リンパ腫は非ホジキンリンパ腫 (NHL) である。いくつかの実施形態において、NHLは、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL) である。他の態様では、NHLは、再発性又は難治性の濾胞性リンパ腫 (FL) である。いくつかの態様では、対象は、組織学的に実証されたDLBCL又は形質転換FLの病歴を有し、少なくとも2つの以前の全身処置レジメン (例えば、アントラサイクリンを含有する少なくとも1つの事前レジメン、及び抗CD20指向性治療を含む少なくとも1つを含む) の後に再発したか又はそれに応答しなかったことがあり、治療目的又はより高い優先順位の適切な治療法 (例えば、標準化学療法、自家SCT) が存在しない。いくつかの態様では、対象は、少なくとも一個の二次元的に測定可能な病変 (コンピュータ断層撮影 [CT] スキャンによるその最大寸法が 1.5 cm 超) を有する。他の態様では、対象は、現在CNSリンパ腫を有していない、又はその病歴を有していない。いくつかの態様では、対象は、総ヘモグロビン $\geq 9 \text{ g/dL}$ 及び血清クレアチニン $\leq \text{ULN}$ 又は推定クレアチニンCL $\geq 60 \text{ mL/分}$ を有する。

20

【0261】

本明細書中に記載される使用のための方法、使用又は組成物のいずれかにおけるいくつかの態様では、対象は、0又は1である米国東海岸癌臨床試験グループ (ECOG) パフォーマンスステータス (PS) 及び12週間以上の平均余命を有する。いくつかの態様では、対象は、AST及びALTが $\leq 3 \times \text{ULN}$ 、総血清ビリルビンが $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ 、及びアルカリホスファターゼが $\leq 2.5 \times \text{ULN}$ である。いくつかの態様では、対象は、血小板数 $\geq 75,000/\mu\text{L}$ 及びANC $\geq 1000/\mu\text{L}$ を有する。いくつかの態様では、本明細書に記載の使用のための方法、使用又は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) 感染を有していない、又は既知の慢性活動性EBV感染を有していない、若しくはその疑いがない。いくつかの態様では、対象はEBV IgMについて陰性であり、及び/又はEBV PCRによって陰性である。いくつかの態様では、対象は、EBV IgMについて陰性であり、及び/又はEBV PCRについて陰性であり、かつEBV IgGについて陽性であり、及び/又はエプスタイン・バー核抗原 (EBNA) について陽性である。他の態様では、対象はEBV IgGについて陰性であり、及び/又はEBNAについて陰性である。いくつかの態様では、患者は、抗TIGITアンタゴニスト抗体、抗CD38抗体及び/又は抗CD20抗体の投与前4週間以内に、化学療法、モノクローナル抗体、放射性イムノコンジュゲート、抗体-薬物コンジュゲート、ホルモン療法及び/又は放射線療法を使用していない。

30

40

【0262】

いくつかの態様では、本明細書に記載の方法、使用、又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の投与は臨床応答をもたらす。いくつかの態様では、臨床応答は、基準ORR、DOR及び/又はPFSと比較した、対象の客観的奏効率 (ORR)、客観的奏効期間 (DOR) 及び/又は無増悪生存期間 (PFS) における増大である。いくつかの態様では、基準ORR、DOR、及び/又はPFSは、基準集団に由来し得る。いくつかの態様では、基準集団は、例えば、抗TIGITアンタゴニスト抗体以外の療法 (例えば、抗CD38抗体 (例えば、ダラツムマブ) 又は抗CD20抗

50

体（例えば、リツキシマブ）を受けたことがある患者の集団であり得る。いくつかの態様では、ORR、DOR及びPFSが、国際骨髄腫ワーキンググループ（IMWG）基準を使用して評価される。他の態様では、ORR、DOR及びPFSが、悪性リンパ腫に対するルガーノ応答基準（ルガーノ分類）を使用して評価される。いくつかの態様では、ORRは、スクリーニング中、サイクル1～21のそれぞれの間、及び処置の中止時に評価され得る。

【0263】

IV．本発明の方法及び使用における使用のための例示的抗体

本発明の使用のための方法、使用及び組成物に従って、癌（例えば、血液癌、例えば骨髄腫（例えば、MM、例えば、再発性又は難治性のMM）、又はリンパ腫（例えば、NHL、例えば、再発性若しくは難治性のDLBCL、又は再発性若しくは難治性のFL））を有する対象（例えば、ヒト）を処置するのに有用な例示的な抗TIGITアンタゴニスト抗体、抗CD20抗体及び抗CD38抗体が本明細書に記載される。

10

【0264】

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）において癌（例えば、血液癌、例えば骨髄腫（例えば、MM、例えば、再発性又は難治性のMM）、又はリンパ腫（例えば、NHL、例えば、再発性若しくは難治性のDLBCL、又は再発性若しくは難治性のFL））を処置するのに有用な抗TIGITアンタゴニスト抗体を提供する。

20

【0265】

特定の態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体は、以下から選択される少なくとも1、2、3、4、5、又は6つのHVRを含む：（a）SNSAAWN（配列番号1）のアミノ酸配列を含むHVR-H1；（b）KTY YRFKWYSDYAVSVKKG（配列番号2）のアミノ酸配列を含むHVR-H2；（c）ESTTYDLLAGPFDDY（配列番号3）のアミノ酸配列を含むHVR-H3；（d）KSSQTVLYSSNNKKKYLA（配列番号4）のアミノ酸配列を含むHVR-L1、（e）WASTRES（配列番号5）のアミノ酸配列を含むHVR-L2；及び／又は（f）QQYYSTPFTのアミノ酸配列（配列番号6）を含むHVR-L3、又は上記HVRの1つ以上の組合せ、並びに配列番号1～6のいずれか1つと少なくとも約90%の配列同一性（例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%の同一性）を有する1つ以上のその変異体。

30

【0266】

いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体は、以下の1つ、2つ、3つ又は4つの軽鎖可変領域フレームワーク領域（FR）を更に含む：DIVMTQSPDLSLAVSLGERATINCのアミノ酸配列を含むFR-L1（配列番号7）；WYQQKPGQPPNLLIY（配列番号8）のアミノ酸配列を含むFR-L2；GVPRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC（配列番号9）のアミノ酸配列を含むFR-L3；及び／又はFGPGTKVEIK（配列番号10）のアミノ酸配列を含むFR-L4、又は上記FRの1つ以上の組合せ、並びに配列番号7～10のいずれか1つと少なくとも約90%の配列同一性（例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%の同一性）を有する1つ以上のその変異体。いくつかの態様では、例えば、抗体は、DIVMTQSPDLSLAVSLGERATINC（配列番号7）のアミノ酸配列を含むFR-L1、WYQQKPGQPPNLLIY（配列番号8）のアミノ酸配列を含むFR-L2、GVPRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC（配列番号9）のアミノ酸配列を含むFR-L3、及びFGPGTKVEIK（配列番号10）のアミノ酸配列を含むFR-L4を更に含む。

40

【0267】

いくつかの態様では、上記抗TIGITアンタゴニスト抗体のいずれかとしては、（a）SNSAAWN（配列番号1）のアミノ酸配列を含むHVR-H1；（b）KTY YRFKWYSDYAVSVKKG（配列番号2）のアミノ酸配列を含むHVR-H2；（c）E

50

S T T Y D L L A G P F D Y (配列番号3) のアミノ酸配列を含むH V R - H 3 ; (d) K S S Q T V L Y S S N N K K Y L A (配列番号4) のアミノ酸配列を含むH V R - L 1、(e) W A S T R E S (配列番号5) のアミノ酸配列を含むH V R - L 2 ; 及び (f) Q Q Y Y S T P F T のアミノ酸配列 (配列番号6) を含むH V R - L 3 が挙げられる。

【0268】

いくつかの態様では、抗T I G I Tアンタゴニスト抗体は、以下の重鎖可変領域F Rの少なくとも1つ、2つ、3つ、又は4つを更に含む：X₁ V Q L Q Q S G P G L V K P S Q T L S L T C A I S G D S V S (配列番号11) のアミノ酸配列を含むF R - H 1 (式中、X₁はQ又はEである) ; アミノ酸配列W I R Q S P S R G L E W L G (配列番号12) を含むF R - H 2 ; R I T I N P D T S K N Q F S L Q L N S V T P E D T A V F Y C T R (配列番号13) のアミノ酸配列を含むF R - H 3 (配列番号13) ; 及び/又はW G Q G T L V T V S S (配列番号14) のアミノ酸配列を含むF R - H 4、又は上記F Rの1つ以上の組合せ、並びに配列番号11~14のいずれか1つと少なくとも約90%の配列同一性(例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%の同一性)を有する1つ以上のその変異体。抗T I G I Tアンタゴニスト抗体は、例えば、以下の重鎖可変領域F Rのうちの少なくとも1つ、2つ、3つ、又は4つを更に含み得る：E V Q L Q Q S G P G L V K P S Q T L S L T C A I S G D S V S (配列番号15) のアミノ酸配列を含むF R - H 1 ; アミノ酸配列W I R Q S P S R G L E W L G (配列番号12) を含むF R - H 2 ; R I T I N P D T S K N Q F S L Q L N S V T P E D T A V F Y C T R (配列番号13) のアミノ酸配列を含むF R - H 3 (配列番号13) ; 及び/又はW G Q G T L V T V S S (配列番号14) のアミノ酸配列を含むF R - H 4、又は上記F Rの1つ以上の組合せ、並びに配列番号12~15のいずれか1つと少なくとも約90%の配列同一性(例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%の同一性)を有する1つ以上のその変異体。いくつかの態様では、抗T I G I Tアンタゴニスト抗体は、E V Q L Q Q S G P G L V K P S Q T L S L T C A I S G D S V S (配列番号15) のアミノ酸配列を含むF R - H 1、W I R Q S P S R G L E W L G (配列番号12) のアミノ酸配列を含むF R - H 2 ; R I T I N P D T S K N Q F S L Q L N S V T P E D T A V F Y C T R (配列番号13) のアミノ酸配列を含むF R - H 3 ; 及びW G Q G T L V T V S S (配列番号14) のアミノ酸配列を含むF R - H 4を含む。別の態様では、例えば、抗T I G I Tアンタゴニスト抗体は、以下の重鎖可変領域F Rの少なくとも1つ、2つ、3つ、又は4つを更に含み得る：Q V Q L Q Q S G P G L V K P S Q T L S L T C A I S G D S V S (配列番号16) のアミノ酸配列を含むF R - H 1 ; アミノ酸配列W I R Q S P S R G L E W L G (配列番号12) を含むF R - H 2 ; R I T I N P D T S K N Q F S L Q L N S V T P E D T A V F Y C T R (配列番号13) のアミノ酸配列を含むF R - H 3 (配列番号13) ; 及び/又はW G Q G T L V T V S S (配列番号14) のアミノ酸配列を含むF R - H 4、又は上記F Rの1つ以上の組合せ、並びに配列番号12~14及び16のいずれか1つと少なくとも約90%の配列同一性(例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%の同一性)を有する1つ以上のその変異体。いくつかの態様では、抗T I G I Tアンタゴニスト抗体は、Q V Q L Q Q S G P G L V K P S Q T L S L T C A I S G D S V S (配列番号16) のアミノ酸配列を含むF R - H 1、W I R Q S P S R G L E W L G (配列番号12) のアミノ酸配列を含むF R - H 2 ; R I T I N P D T S K N Q F S L Q L N S V T P E D T A V F Y C T R (配列番号13) のアミノ酸配列を含むF R - H 3 ; 及びW G Q G T L V T V S S (配列番号14) のアミノ酸配列を含むF R - H 4を含む。

【0269】

いくつかの態様では、抗T I G I Tアンタゴニスト抗体は、E V Q L Q Q S G P G L V K P S Q T L S L T C A I S G D S V S S N S A A W N W I R Q S P S R G L E W L G K T Y Y R F K W Y S D Y A V S V K G R I T I N P D T S K N Q F S L Q L N S V T P E D T A V F Y C T R E S T T Y D L L A G P F D Y W G Q G T L V T V S S (配列番号17) 若しくはQ V Q L Q Q S G P G L V K P S Q T L S L T C A I S G D S V S S N S A A

10

20

30

40

50

WNWIRQSPSRGLEWLGKTYRFRKWYSDYAVSVKGRITINP
DTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTRESTTYDLLAGPFDY
WGQGTLLVTVSS（配列番号18）の配列若しくはその配列と少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は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、及び／又はDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTVLYSSNNKKYLAWYQQKPGQPNNLLIYWASTRESGVDPDRFSGSGSGTDFTLTITSSSLQAEDVAVYYCQQYYSTPFTFGPGTKVEIK（配列番号19）の配列若しくはその配列と少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含むVLドメインを有する。いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体は、配列番号17若しくはその配列と少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は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、及び／又は配列番号19若しくはその配列と少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含むVLドメインを有する。いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体は、配列番号18若しくはその配列と少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は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、及び／又は配列番号19若しくはその配列と少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含むVLドメインを有する。

10

20

30

40

50

【0270】

別の態様では、抗体TIGITアンタゴニスト抗体が提供され、該抗体は、上記いずれかの態様のようなVH及び上記いずれかの態様のようなVLを含み、可変ドメイン配列の一方又は両方が翻訳後修飾を含む。

【0271】

いくつかの態様では、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。いくつかの態様では、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（カニクイザル）TIGITの両方に結合することができる。いくつかの態様では、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。いくつかの態様では、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には結合できない。

【0272】

いくつかの態様では、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に結合し、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に結合し、約0.5nM以下のK_DでカニクイザルTIGITに結合する。）。

【0273】

いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体は、TIGITに特異的に結合し、ポリオウイルス受容体（PVR）とのTIGIT相互作用を阻害又は遮断する（例えば、アンタゴニスト抗体は、PVRへのTIGIT結合によって媒介される細胞内シグナル伝達を阻害する）。いくつかの態様では、アンタゴニスト抗体は、10nM以下のIC₅₀値でヒトPVRへのヒトTIGITの結合を阻害又は遮断する（例えば、1nM～約1

0 nM)。いくつかの態様では、アンタゴニスト抗体は、カニクイザル P V R へのカニクイザル T I G I T の結合を 5 0 nM 以下の I C 5 0 値で阻害又は遮断する（例えば、1 nM ～ 約 5 0 nM、例えば、1 nM ～ 約 5 nM）。

【0274】

いくつかの態様では、本明細書に記載の方法又は使用は、T I G I T への結合について上記の抗 T I G I T 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 T I G I T アンタゴニスト抗体を使用又は投与することを含み得る。例えば、方法は、以下の 6 つの H V R を有する抗 T I G I T アンタゴニスト抗体と T I G I T への結合について競合する単離された抗 T I G I T アンタゴニスト抗体を投与することを含み得る：(a) S N S A A W N（配列番号 1）のアミノ酸配列を含む H V R - H 1；(b) K T Y Y R F K W Y S D Y A V S V K G（配列番号 2）のアミノ酸配列を含む H V R - H 2；(c) E S T T Y D L L A G P F D Y（配列番号 3）のアミノ酸配列を含む H V R - H 3；(d) K S S Q T V L Y S S N N K K Y L A（配列番号 4）のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) W A S T R E S（配列番号 5）のアミノ酸配列を含む H V R - L 2；及び (f) Q Q Y Y S T P F T のアミノ酸配列（配列番号 6）を含む H V R - L 3 が挙げられる。本明細書に記載の方法はまた、上記の抗 T I G I T 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 T I G I T アンタゴニスト抗体を投与することを含み得る。

10

【0275】

特定の態様では、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体は、チラゴルマブ（C A S 登録番号：1 9 1 8 1 8 5 - 8 4 - 8）である。アテゾリズマブ（G e n e n t e c h）は、M T I G 7 1 9 2 A としても既知である。本発明の方法及びその作製方法に有用な抗 T I G I T 抗体の例は、参照により本明細書に組み込まれる P C T 国際公開第 2 0 1 7 / 0 5 3 7 4 8 号に記載されている。本発明において有用な抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、チラゴルマブ）は、そのような抗体を含有する組成物を含めて、血液癌（例えば、骨髄腫（例えば、MM、例えば、再発性又は難治性の MM）、又はリンパ腫（例えば、N H L、例えば、再発性若しくは難治性の D L B C L、又は再発性若しくは難治性の F L））を処置するために抗 C D 3 8 抗体又は抗 C D 2 0 抗体と組み合わせて使用され得る。

20

【0276】

上記態様のいずれかによる抗 T I G I T アンタゴニスト抗体は、キメラ抗体、ヒト化抗体、又はヒト抗体を含むモノクローナル抗体であり得る。一態様では、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体は、抗体断片、例えば、F v、F a b、F a b'、s c F v、ダイアボディ、又は F (a b')₂ 断片である。別の態様では、抗体は、完全長抗体、例えば、インタクト I g G 抗体（例えば、インタクト I g G 1 抗体）、又は本明細書で定義されるような他の抗体クラス又はアイソタイプである。

30

【0277】

更なる一態様では、上記の態様のいずれかに従う抗 T I G I T アンタゴニスト抗体は、以下の節 1 ～ 6 に記載される特徴のいずれかを、単独又は組合せで組み込み得る。

【0278】

B. 例示的な抗 C D 3 8 抗体

有効量の抗 C D 3 8 抗体を対象に投与することを含む、対象（例えば、ヒト）の癌（例えば、血液癌、例えば骨髄腫（例えば、MM、例えば、再発性又は難治性の MM））を処置する方法が本明細書で提供される。

40

【0279】

特定の態様では、抗 C D 3 8 抗体は、以下から選択される少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ又は 6 つの H V R を含む：(a) S F A M S（配列番号 2 0）のアミノ酸配列を含む H V R - H 1；(b) A I S G S G G G T Y Y A D S V K G（配列番号 2 1）のアミノ酸配列を含む H V R - H 2；(c) D K I L W F G E P V F D Y（配列番号 2 2）のアミノ酸配列を含む H V R - H 3；(d) R A S Q S V S S Y L A（配列番号 2 3）のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、(e) D A S N R A T（配列番号 2 4）のアミノ酸配列を含む H V R - L 2；及び／又は (f) Q Q R S N W P P T F（配列番号 2 5）のアミノ

50

酸配列を含むHVR-L3、又は上記1つ以上のHVRの組合せ、並びに配列番号20～25のいずれか1つと少なくとも約90%の配列同一性（例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%の同一性）を有するその1つ以上の変異体。

【0280】

いくつかの態様では、上記の抗CD38抗体のいずれかは、(a) SFAMS（配列番号20）のアミノ酸配列を含むHVR-H1；(b) AISGSGGGTYADSVKG（配列番号21）のアミノ酸配列を含むHVR-H2；(c) DKILWFGE PVFDY（配列番号22）のアミノ酸配列を含むHVR-H3；(d) RASQSVSSYLA（配列番号23）のアミノ酸配列を含むHVR-L1；(e) DASNRAT（配列番号24）のアミノ酸配列を含むHVR-L2；及び(f) QQRSNWPPTF（配列番号25）のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む。

10

【0281】

いくつかの態様では、抗CD38抗体は、以下の1つ、2つ、3つ又は4つの軽鎖可変領域フレームワーク領域（FR）を更に含む：EIVLTQSPATLSLSLSPG ERA TLSC（配列番号26）のアミノ酸配列を含むFR-L1；WYQQKPGQAPRL LIY（配列番号27）のアミノ酸配列を含むFR-L2；GIPARFSGSGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVYYC（配列番号28）のアミノ酸配列を含むFR-L3；及び／又はGQG TKVEIK（配列番号29）のアミノ酸配列を含むFR-L4、又は上記FRの1つ以上の組合せ、並びに配列番号26～29のいずれか1つと少なくとも約90%の配列同一性（例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%の同一性）を有する1つ以上のその変異体。いくつかの態様では、例えば、抗体は、EIVLTQSPATLSLSLSPG ERATLSC（配列番号26）のアミノ酸配列を含むFR-L1；WYQQKPGQAPRL LIY（配列番号27）のアミノ酸配列を含むFR-L2；GIPARFSGSGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVYYC（配列番号28）のアミノ酸配列を含むFR-L3；及びGQG TKVEIK（配列番号29）のアミノ酸配列を含むFR-L4を更に含む。

20

【0282】

いくつかの態様では、抗CD38抗体は、以下の重鎖可変領域FRの少なくとも1つ、2つ、3つ、又は4つを更に含む：EVQLLES GGGGLVQP GGS LRLSC AVS GFTFN（配列番号30）のアミノ酸配列を含むFR-H1；WVRQAPGKGLE WVS（配列番号31）のアミノ酸配列を含むFR-H2；RFTISRDN SKNTLY LQMNS LRAEDTAVYFCAK（配列番号32）のアミノ酸配列を含むFR-H3；及び／又はWGQGT LVT VSS（配列番号33）のアミノ酸配列を含むFR-H4、又は上記FRの1つ以上の組合せ、並びに配列番号30～33のいずれか1つと少なくとも約90%の配列同一性（例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%の同一性）を有する1つ以上のその変異体。いくつかの態様では、抗CD38抗体は、EVQLLES GGGGLVQP GGS LRLSC AVS GFTFN（配列番号30）のアミノ酸配列を含むFR-H1；WVRQAPGKGLE WVSのアミノ酸配列を含むFR-H2（配列番号31）；RFTISRDN SKNTLY LQMNS LRAEDTAVYFCAK（配列番号32）のアミノ酸配列を含むFR-H3；及びWGQGT LVT VSS（配列番号33）のアミノ酸配列を含むFR-H4を含む。

30

40

【0283】

いくつかの態様では、抗CD38抗体は、EVQLLES GGGGLVQP GGS LRLS CAVS GFTFNS FAMS WVRQAPGKGLE WVS AISGSGGGTYAD SVKGRFTISRDN SKNTLY LQMNS LRAEDTAVYFCAKDKI LWFGE PVFDYWGQGT LVT VSS（入れ番号34）の配列若しくはその配列と少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含

50

むVHドメイン、及び／又はEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGTKVEIK（配列番号35）の配列若しくはその配列と少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含むVLドメインを有する。別の態様では、抗体CD38抗体が提供され、該抗体は、上記いずれかの態様のようなVH及び上記いずれかの態様のようなVLを含み、可変ドメイン配列の一方又は両方が翻訳後修飾を含む。

【0284】

いくつかの態様では、抗CD38抗体は、MM細胞の表面のCD38に結合し、補体依存性細胞傷害、ADCC、抗体依存性細胞食作用（ADCP）、及びFc架橋によって媒介されるアポトーシスの活性化を介して細胞溶解を媒介し、悪性細胞の枯渇及び全体的な癌負荷の減少をもたらす得る。いくつかの態様では、抗CD38抗体はまた、リボシルシクラーゼ酵素活性の阻害及びCD38の環状アデノシン二リン酸リボース（cADPR）加水分解酵素活性の刺激を介してCD38酵素活性を調節し得る。特定の態様では、CD38に結合する抗CD38抗体は、 $\leq 1 \mu\text{M}$ 、 $\leq 100 \text{ nM}$ 、 $\leq 10 \text{ nM}$ 、 $\leq 1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.01 \text{ nM}$ 又は $\leq 0.001 \text{ nM}$ （例えば、 10^{-8} M 以下、例えば $10^{-8} \text{ M} \sim 10^{-13} \text{ M}$ 、例えば $10^{-9} \text{ M} \sim 10^{-13} \text{ M}$ ）の解離定数（ K_D ）を有する。特定の態様では、抗CD38抗体は、ヒトCD38とチンパンジーCD38の両方に結合し得る。

【0285】

いくつかの態様では、本明細書中に記載される方法又は使用は、CD38に対する結合について上記の抗CD38抗体のいずれかと競合する単離された抗CD38抗体を使用すること、又は投与することを含む場合がある。例えば、この方法は、以下の6つのHVRを有する抗CD38抗体とCD38への結合について競合する単離された抗CD38抗体を投与することを含み得る：（a）SFAMS（配列番号20）のアミノ酸配列を含むHVR-H1；（b）AISGSGGGTYADSVKG（配列番号21）のアミノ酸配列を含むHVR-H2；（c）DKILWFGPEPVFDY（配列番号22）のアミノ酸配列を含むHVR-H3；（d）RASQSVSSYLA（配列番号23）のアミノ酸配列を含むHVR-L1；（e）DASNRRAT（配列番号24）のアミノ酸配列を含むHVR-L2；及び（f）QQRSNWPPTF（配列番号25）のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む。本明細書に記載の方法はまた、上記の抗CD38抗体と同じエピトープに結合する単離された抗CD38抗体を投与することを含み得る。

【0286】

特定の態様では、抗CD38抗体はダラツムマブ（DARZALEX（登録商標））である。他の態様では、抗CD38抗体は、MOR202又はイサツキシマブ（SAR-650984）である。本発明の方法及びその作製方法に有用な抗CD38抗体の例は、米国特許第7,829,673号、同第8,263,746号及び同第8,153,765号、並びに米国特許出願公開第20160067205号A1に記載されている。本発明において有用な抗CD38抗体（例えば、ダラツムマブ）は、そのような抗体を含有する組成物を含めて、血液癌（例えば、骨髄腫（例えば、MM、例えば、再発性又は難治性のMM））を処置するために抗TIGITアンタゴニスト抗体と組み合わせて使用され得る。

【0287】

上記態様のいずれかによる抗CD38抗体は、キメラ抗体、ヒト化抗体、又はヒト抗体を含むモノクローナル抗体であり得る。一つの態様では、抗CD38抗体は、抗体断片、例えば、Fv、Fab、Fab'、scFv、ダイアボディ、又はF(ab')₂断片である。別の態様では、抗体は、完全長抗体、例えば、インタクトIgG抗体（例えば、インタクトIgG1抗体）、又は本明細書で定義されるような他の抗体クラス又はアイソタイプである。

【0288】

更なる一態様では、上記の態様のいずれかに従う抗CD38抗体は、以下の節1～6に記載される特徴のいずれかを、単独又は組合せて組み込み得る。

【0289】

C. 例示的な抗CD20抗体

有効量の抗CD20抗体を対象に投与することを含む、対象（例えば、ヒト）の癌（例えば、血液癌、例えばリンパ腫（例えば、NHL、例えば、再発性若しくは難治性のDLBCL又は再発性若しくは難治性のFL））を処置する方法が本明細書で提供される。

【0290】

特定の態様では、抗CD20抗体は、以下から選択される少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ又は6つのHVRを含む：(a) SYNMH（配列番号36）のアミノ酸配列を含むHVR-H1；(b) AIYPGNG DTSYNQKFKG（配列番号37）のアミノ酸配列を含むHVR-H2；(c) STYYGG DWYFNV（配列番号38）のアミノ酸配列を含むHVR-H3；(d) RASSSVSYIHのアミノ酸配列（配列番号39）を含むHVR-L1、(e) ATSNLAS（配列番号40）のアミノ酸配列を含むHVR-L2；及び／又は(f) QQWTSNPPT（配列番号41）のアミノ酸配列を含むHVR-L3、又は上記HVRの1つ以上の組合せ、並びに配列番号36～41のいずれか1つと少なくとも約90%の配列同一性（例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%の同一性）を有する1つ以上のその変異体。

【0291】

いくつかの態様では、上記の抗CD20抗体のいずれかは、(a) SYNMH（配列番号36）のアミノ酸配列を含むHVR-H1；(b) AIYPGNG DTSYNQKFKG（配列番号37）のアミノ酸配列を含むHVR-H2；(c) STYYGG DWYFNV（配列番号38）のアミノ酸配列を含むHVR-H3；(d) RASSSVSYIH（配列番号39）のアミノ酸配列を含むHVR-L1；(e) ATSNLAS（配列番号40）のアミノ酸配列を含むHVR-L2；及び(f) QQWTSNPPT（配列番号41）のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む。いくつかの態様では、抗CD20抗体は、以下の1つ、2つ、3つ又は4つの軽鎖可変領域フレームワーク領域（FR）を更に含む：QIVLSQSPAILSASPGGEKVTMTTC（配列番号42）のアミノ酸配列を含むFR-L1；WFQQKPGSSPKPWIIY（配列番号43）のアミノ酸配列を含むFR-L2；GVPVRFSGSGSGTSSYSLTISRVEAEDAATYYC（配列番号44）のアミノ酸配列を含むFR-L3；及び／又はFGGGTKLEIK（配列番号45）のアミノ酸配列を含むFR-L4、又は上記FRの1つ以上の組合せ、並びに配列番号42～45のいずれか1つと少なくとも約90%の配列同一性（例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%の同一性）を有する1つ以上のその変異体。いくつかの態様では、例えば、抗体は、QIVLSQSPAILSASPGGEKVTMTTC（配列番号42）のアミノ酸配列を含むFR-L1；WFQQKPGSSPKPWIIY（配列番号43）のアミノ酸配列を含むFR-L2；GVPVRFSGSGSGTSSYSLTISRVEAEDAATYYC（配列番号44）のアミノ酸配列を含むFR-L3；FGGGTKLEIK（配列番号45）のアミノ酸配列を含むFR-L4を更に含む。

【0292】

いくつかの態様では、抗CD20抗体は、以下の重鎖可変領域FRの少なくとも1つ、2つ、3つ、又は4つを更に含む：QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCCKASGYTFTのアミノ酸配列を含むFR-H1（配列番号46）；WVKQTPGRGLEWIGのアミノ酸配列を含むFR-H2（配列番号47）；KATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR（配列番号48）のアミノ酸配列を含むFR-H3；及び／又はWGAGTTVTVS（配列番号49）のアミノ酸配列を含むFR-H4、又は上記FRの1つ以上の組合せ、並びに配列番号46～49のいずれか1つと少なくとも約90%の配列同一性（例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95

10

20

30

40

50

%、96%、97%、98%又は99%の同一性)を有する1つ以上のその変異体。いくつかの態様では、抗CD20抗体は、QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFT(配列番号46)のアミノ酸配列を含むFR-H1;WVKQTPGRGLEWIG(配列番号47)のアミノ酸配列を含むFR-H2;KATLTADKSSSTAYMQLSSSLTSEDSAVYYCAR(配列番号48)のアミノ酸配列を含むFR-H3;及びWGAGTTVTVS(配列番号49)のアミノ酸配列を含むFR-H4を含む。

【0293】

いくつかの態様では、抗CD20抗体は、QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNWVGAGTTVTVS(配列番号50)の配列若しくはその配列と少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は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、又はQIVLSQSPAIISSASPGEEKVTMTTCRASSSVSYYIHWFFQQKPGSSPKPWIIYATSNLASGVVPVRFSGSGSGTSSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIK(配列番号51)の配列若しくはその配列と少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列を含むVLドメインを有する。

【0294】

別の態様では、抗体CD20抗体が提供され、該抗体は、上記いずれかの態様のようなVH及び上記いずれかの態様のようなVLを含み、可変ドメイン配列の一方又は両方が翻訳後修飾を含む。

【0295】

特定の態様では、抗CD20抗体は、悪性B細胞の表面のCD20に結合し、補体依存性溶解、抗体依存性細胞傷害(ADCC)、及びFc架橋によって媒介されるアポトーシスの活性化を介してB細胞溶解を媒介し、循環Bリンパ球の枯渇をもたらし得る。特定の態様では、CD20に結合する抗CD20抗体は、 $\leq 1 \mu\text{M}$ 、 $\leq 100 \text{ nM}$ 、 $\leq 10 \text{ nM}$ 、 $\leq 1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.01 \text{ nM}$ 又は $\leq 0.001 \text{ nM}$ (例えば、 10^{-8} M 以下、例えば $10^{-8} \text{ M} \sim 10^{-13} \text{ M}$ 、例えば $10^{-9} \text{ M} \sim 10^{-13} \text{ M}$)の解離定数(K_D)を有する。特定の態様では、CD20に結合する抗CD20抗体は、 10 nM 未満の K_D を有する。特定の態様では、結合は、 7.5 nM 未満、 5 nM 未満、 $1 \sim 5 \text{ nM}$ 、又は 1 nM 未満の K_D である。特定の態様では、抗CD20抗体は、ヒトCD20とカニクイザルCD20の両方に結合し得る。

【0296】

いくつかの態様では、本明細書中に記載される方法又は使用は、CD20への結合について上記で記載される抗CD20抗体のいずれかと競合する単離された抗CD20抗体を使用すること、又は、投与することを含む場合がある。例えば、この方法は、以下の6つのHVRを有する抗CD20抗体とCD20への結合について競合する単離された抗CD20抗体を投与することを含み得る：(a)SYNMH(配列番号36)のアミノ酸配列を含むHVR-H1；(b)AIYPGNGDTSYNQKFKG(配列番号37)のアミノ酸配列を含むHVR-H2；(c)STYYGGDWYFN(配列番号38)のアミノ酸配列を含むHVR-H3；(d)RASSSVSYYIH(配列番号39)のアミノ酸配列を含むHVR-L1；(e)ATSNLAS(配列番号40)のアミノ酸配列を含むHVR-L2；及び(f)QQWTSNPPT(配列番号41)のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む。本明細書に記載の方法はまた、上記の抗CD20抗体と同じエピトープに結合する単離された抗CD20抗体を投与することを含み得る。

【0297】

特定の態様では、抗CD20抗体はリツキシマブ(RITUXAN(登録商標))である

。他の態様では、抗CD20抗体は、Y2B8又はイブリツモマブチウキセタン（ZEV
ALIN（登録商標））である。他の態様では、抗CD20抗体はトシツモマブ（t o s
i t u m o m a b）（BEXXAR（商標））である。他の態様では、抗CD20抗体は
、h u M a x - C D 2 0 又はオフアツムマブ（ARZERRA（登録商標））である。本
発明の方法及びその作製方法に有用な抗CD20抗体の例は、参照により本明細書に明確
に組み込まれる、米国特許第5,736,137号、同第5,595,721号、同第5
、677,180号；米国特許出願公開第2003/0219433号及び米国特許出願
公開第2003/0219433号；並びに国際公開第03/002607号に記載されて
いる。本発明において有用な抗CD20抗体（例えば、リツキシマブ）は、そのような
抗体を含有する組成物を含めて、血液癌（例えば、リンパ腫（例えば、NHL、例えば、
再発性若しくは難治性のDLBCL又は再発性若しくは難治性のFL））を処置するため
に抗TIGITアンタゴニスト抗体と組み合わせて使用され得る。

10

【0298】

上記態様のいずれかによる抗CD20抗体は、キメラ抗体、ヒト化抗体、又はヒト抗体を
含むモノクローナル抗体であり得る。一つの態様では、抗CD20抗体は、抗体断片、例え
ば、Fv、Fab、Fab'、scFv、ダイアボディ、又はF(ab')₂断片である。
別の態様では、抗体は、完全長抗体、例えば、インタクトIgG抗体（例えば、インタク
トIgG1抗体）、又は本明細書で定義されるような他の抗体クラス又はアイソタイプで
ある。

20

【0299】

更なる一態様では、上記の態様のいずれかに従う抗CD20抗体は、以下の節1～6に記
載される特徴のいずれかを、単独又は組合せて組み込み得る。

【0300】

1. 抗体親和性

特定の態様では、本明細書で提供される抗体TIGITアンタゴニスト抗体、抗CD20
抗体、及び／又は抗CD38抗体は、1μM以下、100nM以下、10nM以下、1n
M以下、0.1nM以下、0.01nM以下、又は0.001nM以下（例えば、10⁻⁸
M以下、例えば10⁻⁸M～10⁻¹³M、例えば、10⁻⁹M～10⁻¹³M）の解
離定数（K_D）を有する。

30

【0301】

一態様では、K_Dは、放射標識抗原結合アッセイ（RIA）によって測定される。一態様
では、RIAは、目的の抗体及びその抗原のFabバージョンを用いて実施される。例え
ば、抗原に対するFabの溶液結合親和性は、標識されていない抗原の滴定系列の存在下
で、最小濃度の（125I）標識された抗原でFabを平衡化し、次いで、抗Fab抗体
でコーティングされたプレートで結合した抗原を捕捉することによって測定される（例え
ば、Chen et al., J. Mol. Biol. 293: 865-881 (1999)を参照されたい）。アッセイ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の炭
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
で2～5時間、室温（およそ23℃）でブロッキングする。非吸着性プレート（Nunc
#269620）中で、100pM又は26pMの[125I]-抗原を、関心のあるFabの連続希釈物と混合する（例えば、Presta et al., Cancer R
es. 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、関心のあるFabを一晩インキュベートする；しかしながら、
平衡に達することを達するために、インキュベーションをより長い期間（例えば、約65
時間）継続してもよい。その後、混合物は、室温でのインキュベーションのためのキャプ
チャプレートに移される（例えば、1時間）。次いで、溶液を除去し、プレートを、PB
S中の0.1%のポリソルベート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（MICROSCINT-

40

50

20 (商標)、Packard) を添加し、プレートを10分間、TOPCOUNT (商標) ガンマカウンター (Packard) 上で計数する。最大結合の20%以下をもたらす各Fabの濃度を、競合結合アッセイでの使用のために選択する。

【0302】

別の態様によれば、 K_D は、BIACORE (登録商標) 表面プラズモン共鳴アッセイを使用して測定される。例えば、BIACORE (登録商標) - 2000 又は BIACORE (登録商標) - 3000 (BIACORE, Inc., Piscataway, NJ) を用いたアッセイは、固定化抗原CM5チップを用いて25°Cで約10応答単位 (RU) で実施する。一態様では、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.) は、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) を用いて活性化される。抗原を、pH 4.8の10mMの酢酸ナトリウムによって、5 µg/ml (約0.2 µM) に希釈した後、5 µl/分の流速でインジェクトし、カップリングされたタンパク質のおよそ10応答ユニット (RU) を達成する。抗原のインジェクション後、1Mのエタノールアミンをインジェクトして、未反応基をブロックする。キネティクス測定のために、Fab (0.78 nM ~ 500 nM) の2倍段階希釈物 (0.05%のポリソルベート20 (TWEEN-20 (商標)) 界面活性剤 (PBST) を有するPBS中) を、25°Cで、およそ25 µl/分の流速でインジェクトする。会合速度 (k_{on}) 及び解離速度 (k_{off}) を、会合センサグラム及び解離センサグラムを同時に適合することによって、単純1対1Langmuir結合モデル (BIACORE (登録商標) Evaluation Software 第3.2版) を使用して計算する。平衡解離定数 (K_D) は、比 k_{off}/k_{on} として計算される。例えば、Chen et al., J. Mol. Biol. 293: 865-881 (1999) を参照されたい。オン速度が上記の表面プラズモン共鳴アッセイによって106 M⁻¹s⁻¹ を超える場合、このオン速度は、攪拌されたキュベットを備えるストップフロー装着分光光度計 (Aviv Instruments) 又は8000シリーズSLM-AMINCO (商標) 分光光度計 (ThermoSpectronic) 等の分光計において測定される、漸増濃度の抗原の存在下で、25°CでのPBS (pH 7.2) 中の20 nM抗-抗原抗体 (Fab型) の蛍光発光強度 (励起 = 295 nm、発光 = 340 nm、16 nm帯域通過) の増加又は減少を測定する、蛍光クエンチ技法を使用することによって、判定することができる。

【0303】

2. 抗体断片

特定の態様では、本明細書で提供される抗TIGITアンタゴニスト抗体、抗CD20抗体、及び/又は抗CD38抗体は、抗体断片である。抗体断片としては、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab)₂、Fv、及びscFv断片、及び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。特定の抗体断片の総説としては、Hudson et al. Nat. Med. 9: 129-134 (2003) を参照されたい。scFv断片の参照には、例えばPluckthuen, in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., (Springer-Verlag, New York), pp. 269-315 (1994) を参照されたい; また、国際公開第93/16185号を参照されたい; 及び米国特許第5,571,894号及び同第5,587,458号も参照されたい。サルベージ受容体結合エピトープ残基を構成し、かつインビボ半減期を増加させたFab及びF(ab')₂断片の議論については、米国特許第5,869,046号を参照されたい。

【0304】

ダイアボディは、二価又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、欧州特許第404,097号、国際公開第1993/01161号、Hudson et al. Nat. Med. 9: 129-134 (2003); and H

ollinger et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90 : 6444-6448 (1993) を参照されたい。トリアボディ及びテトラボディはまた、Hudson et al. Nat. Med. 9 : 129-134 (2003) においても説明されている。

【0305】

シングルドメイン抗体は、抗体の重鎖可変ドメインの全て又は一部又は軽鎖可変ドメインの全て又は一部を含む抗体断片である。特定の態様では、単ドメイン抗体は、ヒト単ドメイン抗体である (Domantis, Inc., Waltham, MA 例えば、米国特許第 6, 248, 516 号 B1 を参照されたい)。

【0306】

抗体断片は、本明細書に記載されているように、インタクトな抗体のタンパク質分解消化、及び組換え宿主細胞 (例えば、大腸菌 (E. coli) 又はファージ) による生産を含むがこれらに限定されない様々な技術によって作製することができる。

【0307】

3. キメラ抗体及びヒト化抗体

特定の態様では、本明細書で提供される抗 TIGIT アンタゴニスト抗体、抗 CD20 抗体、及び／又は抗 CD38 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、又はサル等の非ヒト霊長類に由来する可変領域) とヒト定常領域を含む。更なる例では、キメラ抗体は、クラス又はサブクラスが親抗体のそれから変化させられた「クラス切り替え」抗体である。キメラ抗体は、その抗原結合断片を含む。

【0308】

特定の態様では、キメラ抗体はヒト化抗体である。典型的には、非ヒト抗体が、親の非ヒト抗体の特異性及び親和性を保持しながら、ヒトに対する免疫原性を低下させるためにヒト化される。通常、ヒト化抗体は、HVR、例えば CDR (又はその一部) が非ヒト抗体に由来する 1 つ以上の可変ドメインを含み、FR (又はその一部) はヒト抗体配列に由来する。必要に応じて、ヒト化抗体はまた、ヒト定常領域の少なくとも一部を含む。いくつかの態様では、ヒト化抗体中のいくつかの FR 残基は、例えば、抗体特異性又は親和性を回復又は改善するために、非ヒト抗体 (例えば、HVR 残基が由来する抗体) からの対応する残基で置換される。

【0309】

ヒト化された抗体及びその作製方法については、Almagro and Franss on, Front. Biosci. 13 : 1619-1633 (2008) で総説され、更に以下に記載される : 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) グラフトの記述) ; Padlan, Mol. Immunol. 28 : 489-498 (1991) (リサーフェシングについての記述) ; Dall'Acqua et al., Methods 36 : 43-60 (2005) (FR シャッフルについての記述) ; 並びに Osbourn et al., Methods 36 : 61-68 (2005) 及び Klimka et al., Br. J. Cancer, 83 : 252-260 (2000) (FR シャッフルの「ガイド付き選択アプローチの記述」)。

【0310】

ヒト化に使用され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、これらに限定されるものではない : 「ベストフィット」法を用いて選択されたフレームワーク領域

10

20

30

40

50

(例えば、Sims et al. J. Immunol. 151:2296 (1993) を参照されたい) ; 軽鎖又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) ; and Presta et al. J. Immunol. , 151:2623 (1993) を参照されたい) ; ヒト成熟 (体細胞変異) フレームワーク領域又はヒト生殖細胞フレームワーク領域 (例えば、Almagro and Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008) を参照されたい) ; 及びFRライブラリ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) を参照されたい) 。

10

【0311】

4. ヒト抗体

特定の態様では、本明細書で提供される抗TIGITアンタゴニスト抗体、抗CD20抗体、及び／又は抗CD38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術を使用して作製することができる。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。

20

【0312】

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又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することができる。このような動物は、典型的には、内因性免疫グロブリン遺伝子座に取って代わるヒト免疫グロブリン遺伝子座の全て又は一部を含むか、又は染色体外に存在するか、又は動物の染色体にランダムに統合されている。そのようなトランスジェニックマウスでは、内因性免疫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総説については、Lonberg, Nat. Biotech. 23:1117-1125 (2005) を参照されたい。また、例えば、XENOMOUSE (商標) 技術を記載する米国特許第6, 075, 181号及び同第6, 150, 584号; HuMab (登録商標) 技術を記載する米国特許第5, 770, 429号; K-M MOUSE (登録商標) 技術を記載する米国特許第7, 041, 870号; 及び、VelociMouse (登録商標) 技術を記載する米国特許出願公開第2007/0061900号も参照されたい。このような動物によって生成されたインタクトな抗体からのヒト可変領域は、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、更に改変されてもよい。

30

【0313】

また、ヒト抗体は、ハイブリドーマを用いた方法で作製することができる。ヒトモノクローナル抗体を産生するためのヒト骨髓腫細胞株及びマウスーヒト異種骨髓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) を参照されたい)。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もまた、Li et al. , Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103:3557-3562 (2006) に記載されている。更なる方法は、例えば、米国特許第7, 189, 826号 (ハイブリドーマ細胞株由来のモノクローナルヒトIgM抗体の産生を記載する)、及びNi, Xiandai Mianyixue, 26(4):265-268 (2006) (ヒトーヒトハイブリドーマを記載する) を含む。ヒトハイブリドーマ

40

50

技術（トリオーマ技術）はまた、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。

【0314】

ヒト抗体は、ヒト由来のファージディスプレイライブラリから選択される Fv クローン可変ドメイン配列を単離することによっても作製され得る。その後、そのような可変ドメイン配列は、所望のヒト定常ドメインと組み合わせられ得る。抗体ライブラリからヒト抗体を選択するための技術を以下に記載する。

【0315】

5. ライブラリ由来の抗体

本発明の抗 TIGIT アンタゴニスト抗体、抗 CD20 抗体及び／又は抗 CD38 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をスクリーニングすることによって単離され得る。例えば、ファージディスプレイライブラリを生成し、所望の結合特性を有する抗体についてそのようなライブラリをスクリーニングするための様々な方法が当技術分野で知られている。そのような方法については、例えば、Hoogenboom et al. in Methods in Molecular Biology 178: 1-37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, 2001) で概説し、McCafferty 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) に更に記載されている。

【0316】

ある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は、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）によって別個にクローニングされ、ファージライブラリ中でランダムに再結合され、次いで、Winter et al., Ann. Rev. Immunol., 12: 433-455 (1994) に記載されているように抗原結合ファージのスクリーニングを行うことができる。ファージは、典型的には、抗体断片を一本鎖 Fv (scFv) 断片又は Fab 断片のいずれかとしてディスプレイする。免疫源からのライブラリは、ハイブリドーマを構築する必要なしに、免疫原に対する高親和性抗体を提供する。代替的に、ナイーブレパートリは、Griffiths et al., EMBO J., 12: 725-734 (1993) によって記載されているように、免疫化を行わずに、広範囲の非自己抗原及びまた自己抗原に対する抗体の単一の供給源を提供するために、（例えば、ヒトから）クローン化することができる。最後に、ナイーブラライブラリは、幹細胞から再配列されていない V 遺伝子セグメントをクローニングし、ランダムな配列を含む PCR プライマーを使用して、非常に可変的な CDR3 領域をコードし、Hoogenboom and Winter, J. Mol. Biol., 227: 381-388 (1992) に記載されているように、インビトロで再配列を達成することによって、合成的に作製することもできる。ヒト抗体ファージライブラリについて記載する特許公報としては、例えば：米国特許第 5,750,373 号、並びに米国特許出願公開第 2005/0079574 号、同第 2005/0119455 号、同第 2005/0266000 号

10

20

30

40

50

、同第2007/0117126号、同第2007/0160598号、同第2007/0237764号、同第2007/0292936号、及び同第2009/0002360号が挙げられる。

【0317】

抗TIGITアンタゴニスト抗体、抗CD20抗体、及び／又はヒト抗体ライブラリから単離された抗CD38抗体又は抗体断片は、本明細書ではヒト抗体又はヒト抗体断片とみなされる。

6. 抗体変異体

【0318】

特定の態様では、本発明の抗TIGITアンタゴニスト抗体、抗CD20抗体、及び／又は抗CD38抗体のアミノ酸配列変異体が企図される。本明細書で詳細に記載されるように、抗TIGITアンタゴニスト抗体、抗CD20抗体、及び／又は抗CD38抗体は、所望の構造的及び機能的特性に基づいて最適化され得る。例えば、抗体の結合親和性及び／又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変異体は、抗体をコードするヌクレオチド配列中に適正な修飾を導入することによって、又はペプチド合成によって調製されてもよい。このような改変としては、例えば、抗体のアミノ酸配列内の残基からの欠失、及び／又は抗体のアミノ酸配列内の残基への挿入、及び／又は抗体のアミノ酸配列内の残基の置換が挙げられる。欠失、挿入、及び置換の任意の組合せは、最終的な構築物が所望の特性、例えば抗原結合性を有することを条件として、最終的な構成体に到達するために行うことができる。

【0319】

I. 置換、挿入及び欠失変異体

特定の態様では、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、抗CD20抗体、及び／又は抗CD38抗体の変異体が提供される。置換による変異導入のための目的の部位には、HVR及びFRが含まれる。保存的置換は、表1において、「好ましい置換」の見出しの下に示される。より実質的な変化は、表1において、「例示的な置換」という見出しの下に提供され、またアミノ酸側鎖クラスを参照して以下に更に記載されている通りである。アミノ酸置換は、関心のある抗体に導入して、所望の活性、例えば、抗原結合の保持／改善、免疫原性の低下、又は改善されたADCC又はCDCのためにスクリーニングされた生成物を得ることができる。

10

20

30

40

50

【表 1】

表 1 例示的かつ好ましいアミノ酸置換

オリジナル 残基	例示置換	好ましい 置換
A l a (A)	V a l ; L e u ; I l e	V a l
A r g (R)	L y s ; G l n ; A s n	L y s
A s n (N)	G l n ; H i s ; A s p ; L y s ; A r g	G l n
A s p (D)	G l u ; A s n	G l u
C y s (C)	S e r ; A l a	S e r
G l n (Q)	A s n ; G l u	A s n
G l u (E)	A s p ; G l n	A s p
G l y (G)	A l a	A l a
H i s (H)	A s n ; G l n ; L y s ; A r g	A r g
I l e (I)	L e u ; V a l ; M e t ; A l a ; P h e ; ノルロイシ ン	L e u
L e u (L)	ノルロイシン ; I l e ; V a l ; M e t ; A l a ; P h e	I l e
L y s (K)	A r g ; G l n ; A s n	A r g
M e t (M)	L e u ; P h e ; I l e	L e u
P h e (F)	T r p ; L e u ; V a l ; I l e ; A l a ; T y r	T y r
P r o (P)	A l a	A l a
S e r (S)	T h r	T h r
T h r (T)	V a l ; S e r	S e r
T r p (W)	T y r ; P h e	T y r
T y r (Y)	T r p ; P h e ; T h r ; S e r	P h e
V a l (V)	I l e ; L e u ; M e t ; P h e ; A l a ; ノルロイシ ン	L e u

10

20

30

【0320】

アミノ酸は、一般的な側鎖特性に従って分類され得る。

- (1) 疎水性：ノルロイシン、M e t、A l a、V a l、L e u、I l e；
- (2) 中性親水性：C y s、S e r、T h r、A s n、G l n；
- (3) 酸性：A s p、G l u；
- (4) 塩基性：H i s、L y s、A r g；
- (5) 鎖配向に影響を及ぼす残基：G l y、P r o；
- (6) 芳香族：T r p、T y r、P h e。

40

【0321】

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。

【0322】

一種の置換変異体は、親抗体（例えば、ヒト化抗体又はヒト抗体）の1つ以上の超可変領域残基の置換を伴う。一般的に、更なる研究のために選択された結果の変異体は、親抗体と比較して特定の生物学的特性（例えば、親和性の増加、免疫原性の低下）において修飾（例えば、改善）を有し、及び／又は親抗体の特定の生物学的特性を実質的に保持してい

50

るであろう。例示的な置換変異体は、親和性成熟した抗体であり、例えば、本明細書に記載のようなファージディスプレイに基づく親和性成熟技術を用い、簡便に生成されてもよい。簡潔には、1つ以上のHVR残基が変異を受け、変異体抗体がファージにディスプレイされ、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される。

【0323】

変更（例えば、置換）は、抗体親和性を改善するために、例えば、HVRにおいて行われてもよい。そのような改変は、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)を参照されたい）、及び／又は抗原と接触する残基内で行われ得、結果として得られる変異体VH又はVLが結合親和性について試験される。二次ライブラリからの構築と再選択による親和性成熟化はここに記載されている。（例えば、Methods in Molecular Biology 178:1-37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, (2001)) 親和性成熟のいくつかの態様では、多様な方法（例えば、エラープロードPCR、鎖シャッフリング、又はオリゴヌクレオチド指向性変異誘発）のいずれかによって、成熟のために選択される可変遺伝子に多様性が導入される。次いで、二次ライブラリが作製される。次いで、このライブラリをスクリーニングして、所望の親和性を有する抗体変異体を同定する。多様性を導入するための別の方法は、いくつかのHVR残基（例えば、一度に4～6個の残基）をランダム化する、HVR指向性アプローチを含む。抗原結合に関与するHVR残基は、例えば、アラニン走査突然変異誘発又はモデリングを使用して、具体的に特定されてもよい。特に、CDR-H3及びCDR-L3が、標的にされることが多い。

10

20

【0324】

特定の態様では、置換、挿入、又は欠失は、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減させない限り、1つ以上のHVR内で生じ得る。例えば、結合親和性を実質的に低下させない保存的変更（例えば、本明細書に提供される保存的置換）が、HVR中に作られてもよい。そのような変化は、例えば、HVR内の抗原接触残基の外側であり得る。上に提供される変異体VH及びVL配列の特定の態様では、各HVRは、変化していないか、又は1つ、2つ若しくは3つ以下のアミノ酸置換を含むかのいずれかである。

【0325】

変異導入の標的となり得る抗体の残基又は領域を同定するための有用な方法は、Cunningham and Wells (1989) Science, 244:1081-1085に記載されているように「アラニンスキャニング変異導入」と呼ばれる。この方法では、抗体と抗原との相互作用が影響を受けるかどうかを決定するために、残基又は標的残基群（例えば、荷電残基、例えば、Arg、Asp、His、Lys及びGlu）が同定され、中性又は負に荷電したアミノ酸（例えば、アラニン又はポリアラニン）によって置き換えられる。更なる置換が、初期置換に対する機能的感受性を示すアミノ酸位置に導入されてもよい。あるいは、又は加えて、抗体と抗原との間の接点を特定するための抗原-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は、置換の候補として標的とされるか、又は除去されてもよい。変異体は、所望の特性を有するか否かを判定するためにスクリーニングされてもよい。

30

40

【0326】

アミノ酸配列挿入には、1個の残基から100個以上の残基を含むポリペプチドまでの長さの範囲のアミノ末端及び／又はカルボキシル末端融合、並びに1個又は複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は、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変異体には、抗体のN末端又はC末端と酵素（例えば、ADEPTの場合）又は抗体の血清半減期を増加させるポリペプチドとの融合が含まれる。

【0327】

II. グリコシル化変異体

50

特定の態様では、本発明の抗TIGITアンタゴニスト抗体、抗CD20抗体、及び／又は抗CD38抗体は、抗体がグリコシル化される程度を増加又は減少させるように変更することができる。本発明の抗TIGITアンタゴニスト抗体、抗CD20抗体及び／又は抗CD38抗体へのグリコシル化部位の付加又は欠失は、1つ以上のグリコシル化部位を作り出すか又は除去するように、アミノ酸配列を変化させることによって、簡便に達成されることができる。

【0328】

抗体がFc領域を構成する場合、抗体に付着している糖質を変化させてもよい。哺乳動物細胞によって産生された天然抗体は、典型的には、N結合によってFc領域のCH2ドメインのAsn297に一般に結合される分岐状の二分岐オリゴ糖を含む。例えば、Wright et al., *TECH 15: 26-32 (1997)* を参照されたい。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、並びに二分岐型オリゴ糖構造の「幹」のGlcNAcに結合したフコースが含まれ得る。いくつかの態様では、本発明の抗体中のオリゴ糖の改変は、ある特定の改良された特性を有する抗体変異体を作成するために行われる。

【0329】

一態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体、抗CD20抗体、及び／又は抗CD38抗体の変異体は、Fc領域に（直接的又は間接的に）付着したフコースを欠く炭水化物構造を有するものが提供される。このような抗体中のフコースの量は、例えば、1%~80%、1%~65%、5%~65%、又は20%~40%であってもよい。フコースの量は、例えば、国際公開第2008/077546号に記載されているように、MALDI-TOF質量分析法によって測定されたように、Asn297（例えば、複合体構造、ハイブリッド構造、及び高マンノース構造）に付着した全ての糖鎖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計算することによって決定される。Asn297は、Fc領域の約297位に位置するアスパラギン残基を指す（Fc領域残基のEU番号付け）；ただし、Asn297はまた、抗体のマイナーな配列変化のために、位置297の上流又は下流、すなわち位置294と300の間の約±3個のアミノ酸に位置していてもよい。このようなフコシル化変異体は、ADCCの機能を改善している可能性がある。例えば、米国特許出願公開第2003/0157108号（Presta, L.）；同第2004/0093621号（協和発酵工業株式会社）を参照されたい。「脱フコシル化」又は「フコース欠乏」抗体変異体に関する刊行物の例としては：米国特許出願公開第2003/0157108号；国際公開第2000/61739号；同第2001/29246号；米国特許出願公開第2003/0115614号；同第2002/0164328号；同第2004/0093621号；同第2004/0132140号；同第2004/0110704号；同第2004/0110282号；同第2004/0109865号；国際公開第2003/085119号；同第2003/084570号；同第2005/035586号；同第2005/035778号；同第2005/053742号；同第2002/031140号；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。デフコシル化抗体を産生することができる細胞株の例としては、タンパク質フコシル化を欠損するLec13 CHO細胞（Ripka et al., *Arch. Biochem. Biophys.* 249: 533-545 (1986)）；米国特許出願公開第2003/0157108号A1, Presta, L.；及び国際公開第2004/056312号A1, Adams et al., 特に実施例11）、及びノックアウト細胞株、例えば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（例えば、Yamane-Ohnuki et al., *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004)；Kanda, Y. et al., *Biotechnol. Bioeng.*, 94 (4): 680-688 (2006)；及び国際公開第2003/08510

10

20

30

40

50

7号を参照されたい)。

【0330】

上記を考慮して、いくつかの態様では、本発明の方法は、非グリコシル化部位変異を含む抗TIGITアンタゴニスト抗体(例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体(例えば、チラゴルマブ))及び/又は抗CD20抗体(例えば、リツキシマブ)若しくは抗CD38抗体(例えば、ダラツムマブ)の変異体を、分割された用量漸増投薬レジメンの状況で対象に投与する工程を含む。いくつかの態様では、アグリコシル化部位変異は、抗体のエフェクター機能を低下させる。いくつかの態様では、非グリコシル化部位変異は置換変異である。いくつかの態様では、二重特異性抗体は、エフェクター機能を低下させるFc領域における置換変異を含む。いくつかの態様では、置換変異は、アミノ酸残基N297、L234、L235、及び/又はD265(EU番号付け)におけるものである。いくつかの態様では、置換変異は、N297G、N297A、L234A、L235A、D265A、及びP329Gからなる群から選択される。いくつかの事例において、置換変異は、アミノ酸残基N297におけるものである。具体的な態様では、置換変異はN297Aである。

10

20

30

40

50

【0331】

二分されたオリゴ糖類を有する、例えば、抗体のFc領域に結合した二分岐オリゴ糖がGlNAcによって二分されている、抗TIGITアンタゴニスト抗体、抗CD20抗体及び/又は抗CD38抗体の変異体が更に提供される。そのような抗体変異体は、低減されたフコシル化及び/又は改善されたADCC機能を有していてもよい。そのような抗体変異体の例は、例えば、国際公開第2003/011878(Jean-Mairet et al.)；米国特許第6,602,684号(Umana et al.)；及び米国特許出願公開第2005/0123546号(Umana et al.)に記載されている。Fc領域に付着したオリゴ糖の少なくとも1つのガラクトース残基を有する抗体変異体も提供される。このような抗体変異体は、CDCの機能を改善している可能性がある。このような抗体変異体は、例えば、国際公開第1997/30087号(Patel et al.)；国際公開第1998/58964号(Raju, S.)；及び国際公開第1999/22764号(Raju, S.)に記載されている。

【0332】

III. Fc領域変異体

特定の態様では、本発明の抗TIGITアンタゴニスト抗体(例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体(例えば、チラゴルマブ))、抗CD20抗体(例えば、リツキシマブ)、及び/又は抗CD38抗体(例えば、ダラツムマブ)のFc領域に1つ以上のアミノ酸修飾を導入し、それによってFc領域変異体を生成する(例えば、米国特許出願公開第2012/0251531号を参照されたい)。Fc領域変異体は、1つ以上のアミノ酸位置にアミノ酸修飾(例えば、置換)を含むヒトFc領域配列(例えば、ヒトIgG1、IgG2、IgG3、又はIgG4 Fc領域)を含み得る。

【0333】

特定の態様では、本発明は、いくつかの、しかし全てではないがエフェクター機能を有する抗TIGITアンタゴニスト抗体、抗CD20抗体、又は抗CD38抗体変異体を企図しており、これは、抗体のインビボ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等)が不要であるか、又は劇症的である用途には望ましい候補とするものである。CDC及び/又はADCC活性の低下/消失を確認するために、インビトロ及び/又はインビボの細胞毒性アッセイを実施することができる。例えば、Fc受容体(FcR)結合アッセイを実行して、抗体がFcγR結合を欠いている(そのため、ADCC活性を欠いている可能性が高い)が、FcRn結合能力を保持することを確認することができる。ADCCを媒介するための主要な細胞であるNK細胞は、Fc(RIIIIのみを発現するが、一方で単球は、Fc(RI、Fc(RII、及びFc(RIIIIを発現する。造血細胞におけるFcRの発現については、Ravetch and Kinet, Annu. Rev. Immunol. 9:457-492(1991)の464頁の表

3に要約されている。目的の分子のADCC活性を評価するためのインビトロ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); 5,821,337 (see Bruggemann, M. et al., J. Exp. Med. 166:1351-1361 (1987)を参照されたい)に記載されている。代替的に、非放射性アッセイ法を採用してもよい（ACTI（商標）フローサイトメトリー用非放射性細胞傷害性試験法（Cell Technology, Inc. Mountain View, CA）、及びCYTOTOX96（登録商標）非放射性細胞傷害性試験法（Promega, Madison, WI））。そのようなアッセイに有用なエフェクター細胞としては、末梢血単核球（PBMC: peripheral blood mononuclear cell）及びナチュラルキラー（Natural Killer: NK）細胞が挙げられる。代替的又は追加的に、関心のある分子のADCC活性は、インビボ、例えば、Clynes et al. Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 95:652-656 (1998)に開示されているような動物モデルで評価することができる。また、抗体がC1qに結合することができず、CDC活性を欠いていることを確認するために、C1q結合アッセイを実施してもよい。例えば、国際公開第2006/029879号及び同第2005/100402号のC1q及びC3c結合ELISAを参照されたい。補体活性化を評価するため、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)を参照されたい）。FcRn結合及びインビボクリアランス／半減期の判定はまた、当技術分野で公知の方法を使用することができる（例えば、Petkova, S. B. et al. Int'l. Immunol. 18 (12):1759-1769 (2006)を参照されたい）。

10

20

30

40

50

【0334】

エフェクター機能が低下した抗体には、Fc領域残基238、265、269、270、297、327及び329の1つ以上が置換されたものが含まれる（米国特許第6,737,056号及び同第8,219,149号）。このようなFc変異体には、アミノ酸位置265、269、270、297、及び327のうちの2つ以上のアミノ酸位置で置換されたFc変異体が含まれ、残基265及び297がアラニンに置換された、いわゆる「DANA」Fc変異体が含まれる（米国特許第7,332,581号及び同第8,219,149号）。

【0335】

特定の態様では、抗体中の野生型ヒトFc領域の位置329のプロリンは、Fcのプロリン329とFcγRIII（Sondermann et al.: Nature 406, 267-273 (20 Jul. 2000)）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、又はグリシン若しくはアルギニンで置換される。特定の態様では、抗体は、少なくとも1つのアミノ酸置換を更に含む。1つの態様では、更なるアミノ酸置換は、S228P、E233P、L234A、L235A、L235E、N297A、N297D、又はP331Sであり、更に別の態様では、少なくとも1つの更なるアミノ酸置換は、ヒトIgG1 Fc領域のL234A及びL235A、又はヒトIgG4 Fc領域のS228P及びL235E（例えば、米国特許出願公開第2012/0251531号を参照されたい）であり、また更に別の態様では、少なくとも1つの更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。

【0336】

FcRへの結合が改善又は減少した特定の抗体変異体が記載されている。(例えば、米国特許第6,737,056号;国際公開第2004/056312号,及びShieldset al., J. Biol. Chem. 9(2):6591-6604(2001))を参照されたい。)

【0337】

特定の態様では、抗体変異体は、ADCCを改善する1つ以上のアミノ酸置換、例えば、Fc領域の298、333、及び/又は334位(残基のEU番号付け)での置換を有するFc領域を含む。

【0338】

いくつかの態様では、例えば米国特許第6,194,551号、国際公開第99/51642号、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/又は補体依存性細胞傷害(CDC)の変化(すなわち向上又は低下のいずれか)をもたらすFc領域内で変化が起こる。

【0339】

半減期が増大し、母体IgGを胎児に移入する役割を果たす新生児型Fc受容体(FcRn)(Guyer et al., J. Immunol. 117:587(1976)及びKim et al., J. Immunol. 24:249(1994))への結合が向上した抗体が、米国特許出願公開第2005/0014934号A1(Hintonら)に記載されている。それらの抗体は、Fc領域とFcRnとの結合を改善する1つ以上の置換をその中に有するFc領域を含む。このようなFc変異体としては、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又は434のうち1つ以上における置換、例えば、Fc領域残基434の置換を伴うもの(米国特許第7,371,826号)が挙げられる。

【0340】

Fc領域の変異体の他の例に関して、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;及び国際公開第94/29351号も参照されたい。

【0341】

いくつかの態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体(例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体(例えば、チラゴルマブ))、抗CD20抗体(例えば、リツキシマブ)及び/又は抗CD38抗体(例えば、ダラツムマブ)は、N297G変異を含むFc領域を含む。

【0342】

いくつかの実施形態では、抗TIGITアンタゴニスト抗体(例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体(例えば、チラゴルマブ))、抗CD20抗体(例えば、リツキシマブ)及び/又は抗CD38抗体(例えば、ダラツムマブ)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(CH11)ドメイン、第1のCH2(CH21)ドメイン、第1のCH3(CH31)ドメイン、第2のCH1(CH12)ドメイン、第2のCH2(CH22)ドメイン、及び第2のCH3(CH32)ドメインから選択される。いくつかの態様では、1つ以上の重鎖定常ドメインの少なくとも1つは、別の重鎖定常ドメインと対になっている。いくつかの態様では、CH31及びCH32ドメインはそれぞれ、突起又は空洞を構成し、CH31ドメインにおける突起又は空洞が、CH32ドメインにおける空洞又は突起にそれぞれ位置決め可能である。いくつかの態様では、CH31及びCH32ドメインは、当該突起と空洞との間の界面で会合する。いくつかの態様では、CH21及びCH22ドメインはそれぞれ、突起又は空洞を構成し、ここで、CH21ドメインにおける突起又は空洞が、CH22ドメインにおける空洞又は突起にそれぞれ位置決め可能である。他の態様では、CH21及びCH22ドメインは、上記突起と空洞との間の界面で会合する。いくつかの態様では

、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、チラゴルマブ））、抗 C D 2 0 抗体（例えば、リツキシマブ）及び／又は抗 C D 3 8 抗体（例えば、ダラツムマブ）は、I g G 1 抗体である。

【0343】

I V . システイン操作抗体変異体

特定の態様では、システイン操作された抗 T I G I T アンタゴニスト抗体、抗 C D 2 0 抗体、及び／又は抗 C D 3 8 抗体、例えば、抗体の1つ以上の残基がシステイン残基で置換された「チオ M A b」を作製することが望ましい。特定の態様では、置換された残基は、抗体の利用しやすい部位で生じる。これらの残基をシステインで置換することにより、反応性チオール基は、それによって抗体のアクセス可能な部位に配置され、本明細書に更に記載されるように、抗体を薬物部位又はリンカー薬物部位等のような他の部位にコンジュゲートしてイムノコンジュゲートを作成するために使用することができる。特定の態様では、任意の1つ以上の以下の残基をシステインで置換する：軽鎖の V 2 0 5（K a b a セナンバリング）、重鎖の A 1 1 8（E U ナンバリング）、及び重鎖 F c 領域の S 4 0 0（E U ナンバリング）。システイン人工抗体は、例えば、米国特許第 7, 5 2 1, 5 4 1 号に記載されているように生成することができる。

10

【0344】

V . 抗体誘導体

特定の態様では、本発明の抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体又はその変異体（例えば、チラゴルマブ））、本発明の抗 C D 2 0 抗体（例えば、リツキシマブ）、及び／又は本発明の抗 C D 3 8 抗体（例えば、ダラツムマブ又はその変異体）は、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性部分を含むように更に修飾される。抗体の誘導体化に適した部位としては、水溶性ポリマーが挙げられるが、これらに限定されるものではない。水溶性ポリマーの非限定的な例としては、限定されないが、ポリエチレングリコール（P E G）、エチレングリコール／プロピレングリコールのコポリマー、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／無水マレイン酸コポリマー、ポリアミノ酸（ホモポリマー又はランダムコポリマーのいずれか）、及びデキストラン又はポリ（n－ビニルピロリドン）ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコールホモポリマー、ポリプロピレンオキシド／エチレンオキシドコポリマー、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、及びこれらの混合物が挙げられる。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、製造時に有利であり得る。ポリマーは、任意の分子量であってもよく、分岐していても、分岐していなくてもよい。抗体に付着しているポリマーの数は様々であり、複数のポリマーが付着している場合には、それらは同じ分子であっても、異なった分子であってもよい。一般に、誘導体化のために使用されるポリマーの数及び／又はタイプは、限定するものではないが、改良される抗体の特定の特性又は機能、抗体誘導体が定義された条件下で治療に使用されるかどうか等の考慮事項に基づいて決定することができる。

20

30

【0345】

別の態様では、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との抱合体が提供される。一態様では、非タンパク質性部分はカーボンナノチューブである（K a m ら、「P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U S A」第 1 0 2 巻、第 1 1 6 0 0～1 1 6 0 5 頁（2 0 0 5 年））。放射線は、任意の波長であってもよく、通常の細胞に害を与えないが、抗体非保護性部位に近位の細胞が死滅する温度まで非保護性部位を加熱する波長を含むが、これらに限定されない。

40

【0346】

組換え生産方法

本発明の抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、チラゴルマブ））、抗 C D 2 0 抗体（例えば、リツキシ

50

マブ) 及び／又は抗CD38抗体(例えば、ダラツムマブ)は、例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許第4,816,567号に記載されるように、組換え方法及び組成物を使用して産生され得る。

【0347】

抗TIGITアンタゴニスト抗体、抗CD20抗体及び／又は抗CD38抗体の組換え産生のため、抗体をコードする核酸を単離し、宿主細胞における更なるクローニング及び／又は発現のために1つ以上のベクターに挿入する。そのような核酸は、従来の手順(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)を使用して容易に単離され、配列決定され得る。

10

【0348】

抗体コード化ベクターのクローニング又は発現のための好適な宿主細胞には、本明細書に記載の原核細胞又は真核細胞が含まれる。例えば、抗体は、特に糖鎖修飾やFcエフェクター機能を必要としない場合には、細菌中で産生されてもよい。バクテリア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、同第5,789,199号、及び同第5,840,523号を参照。(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も参照されたい)発現後、本発明の抗体は、細菌細胞ペーストから可溶性画分で単離されてもよく、更に精製されてもよい。

20

【0349】

原核生物に加えて、糸状菌や酵母等の真核生物は、抗体をコードするベクターのクローニング又は発現宿主として適しており、その中には、グリコシル化経路が「ヒト化」された菌株や酵母株が含まれ、その結果、部分的又は完全にヒトのグリコシル化パターンを有する抗体が産生される。Gerngross, Nat. Biotech. 22:1409-1414 (2004), and Li et al., Nat. Biotech. 24:210-215 (2006)を参照されたい。

【0350】

また、グリコシル化抗体を発現させるのに適した宿主細胞は、多細胞生物(無脊椎動物及び脊椎動物)に由来する。無脊椎動物細胞の例としては、植物細胞及び昆虫細胞が挙げられる。多数のバキュロウイルス株が同定されており、昆虫細胞と組み合わせて使用することができ、特にSpodoptera frugiperda細胞のトランスフェクションに使用することができる。

30

【0351】

植物細胞培養物も、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、同第6,040,498号、同第6,420,548号、同第7,125,978号、及び同第6,417,429号(トランスジェニック植物で抗体を産生するためのPLANTIBODIES(商標)技術を記載)を参照されたい。

【0352】

脊椎動物細胞も、宿主として使用されてもよい。例えば、懸濁物中で成長するように適合した哺乳動物細胞株が有用な場合がある。他の有用な哺乳動物宿主細胞株の非限定的な例は、SV40(COS-7)によって形質転換されたサル腎臓CV1株；ヒト胎児性腎臓(例えば、Graham et al., J. Gen. Virol. 36:59 (1977)に記載される293又は293細胞)；ベビーハムスター腎臓細胞(baby hamster kidney cell:BHK)；マウスセルトリ細胞(例えば、Mather, Biol. Reprod. 23:243-251 (1980)に記載されるTM4細胞；サル腎臓細胞(CV1)；アフリカミドリザル腎臓細胞(VERO-76)；ヒト子宮頸癌細胞(HELA)；イヌ腎臓細胞(MDCK)；バッファローラット肝臓細胞(BRL 3A)；ヒト肺細胞(W138)；ヒト肝臓細胞(Hep G2)；マウス乳癌(MMT 0

40

50

60562) ; 例えば Mather et al., Annals N. Y. Acad. Sci. 383: 44-68 (1982) に記載される TRI 細胞 ; MRC 5 細胞 ; 並びに FS4 細胞である。他の有用な哺乳動物宿主細胞株としては、DHFR-CHO 細胞 (Urlaub et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77: 4216 (1980)) を含むチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞、及び骨髄腫細胞株、例えば Y0、NS0、及び Sp2/0 が挙げられる。抗体産生に適した特定の哺乳動物宿主細胞株の総説については、例えば、Yazaki and Wu, Methods in Molecular Biology, Vol. 248 (B. K. C. Loo, ed., Humana Press, Totowa, NJ), pp. 255-268 (2003) を参照されたい。

10

【0353】

イムノコンジュゲート

本発明はまた、化学療法剤若しくは薬物、増殖阻害剤、毒素（例えば、タンパク質毒素、細菌、真菌、植物若しくは動物起源の酵素的に活性な毒素、又はその断片）、又は放射性同位元素等の1つ以上の細胞傷害剤にコンジュゲートされた本発明の抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、チラゴルマブ））、抗CD20抗体（例えば、リツキシマブ）、及び／又は抗CD38抗体（例えば、ダラツムマブ）を含むイムノコンジュゲートを提供する。

【0354】

一態様では、イムノコンジュゲートは抗体-薬物コンジュゲート(ADC)であり、抗体が、限定されるものではないが、マイタンシノイド(米国特許第5,208,020号、同第5,416,064号、及び欧州特許第0425235号B1を参照されたい) ; モノメチルオーリスタチン薬剤部分DE及びDF(MMAE及びMMAF)等のオーリスタチン(米国特許第5,635,483号、同第5,780,588号、及び同第7,498,298号を参照の) ; ドラスタチン ; カリケマイシン又はその誘導体(米国特許第5,712,374号、同第5,714,586号、同第5,739,116号、同第5,767,285号、同第5,770,701号、同第5,770,710号、同第5,773,001号、及び同第5,877,296号 ; Hinman et al., Cancer Res. 53: 3336-3342 (1993) ; and Lode et al., Cancer Res. 58: 2925-2928 (1998)) を参照されたい) ; ダウノマイシン及びドキソルビシン等のアントラサイクリン(例えばKratz et al., Current Med. Chem. 13: 477-523 (2006) ; Jeffrey et al., Bioorganic & Med. Chem. Letters 16: 358-362 (2006) ; Torgov et al., Biocomb. 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号を参照されたい) ; 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等のタキサン ; トリコテセン ; 並びにCC1065を含む1つ以上の薬剤に結合している。

20

30

40

【0355】

別の実施形態では、イムノコンジュゲートは、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、アルファ-サルシン、Aleurites fordiiタンパク質、ジアンシンタンパク質、Phytolacca 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、sapaonarria 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

50

びトリコテセンを含むが、これらに限定されない、酵素的活性毒素又はその断片にコンジュゲートされる、本明細書に記載の抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、チラゴルマブ）、抗 C D 2 0 抗体（例えば、リツキシマブ）及び／又は抗 C D 3 8 抗体（例えば、ダラツムマブ）を含む。

【0356】

別の態様では、イムノコンジュゲートは、本明細書に記載の抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、チラゴルマブ）、本明細書に記載の抗 C D 2 0 抗体（例えば、リツキシマブ）、及び／又は放射性原子にコンジュゲートされて放射性抱合体を形成する本明細書に記載の抗 C D 3 8 抗体（例えば、ダラツムマブ）を含む。放射性物質の製造には、様々な放射性同位体が利用可能である。例としては、A t 2 1 1、I 1 3 1、I 1 2 5、Y 9 0、R e 1 8 6、R e 1 8 8、S m 1 5 3、B i 2 1 2、P 3 2、P b 2 1 2、及び L u の放射性同位元素が挙げられる。放射性物質が検出のために使用される場合、それは、シンチグラフィ研究のための放射性原子、例えば t c 9 9 m 又は I 1 2 3、又は核磁気共鳴（n u c l e a r m a g n e t i c r e s o n a n c e : N M R）イメージング（別名、磁気共鳴イメージング、M R I）のためのスピンラベル、例えば再びヨウ素 1 2 3、ヨウ素 1 3 1、インジウム 1 1 1、フッ素 1 9、炭素 1 3、窒素 1 5、酸素 1 7、ガドリニウム、マンガン又は鉄を含んでいてもよい。

【0357】

抗体と細胞毒性剤とのコンジュゲートは、例えば、各種の二官能性タンパク質カップリング剤を用いて作製することができる：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（S P D P）、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（S M C C）、イミノチオラン（I T）、イミドエステルの二官能性誘導体（ジメチルアジピミデート H C l 等）、活性エステル（スベリン酸ジスクシンイミジル等）、アルデヒド（グルタルアルデヒド等）、ビスアジド化合物（ビス（p-アジドベンゾイル）ヘキサジアミン等）、ビス-ジアゾニウム誘導体（ビス（p-ジアゾニウムベンゾイル）-エチレンジアミン等）、ジイソシアネート（トルエン 2, 6-ジイソシアネート等）、及び二活性フッ素化合物（1, 5-ジフルオロ-2, 4-ジニトロベンゼン等）。例えば、V i t e t t a e t a l . , S c i e n c e 2 3 8 : 1 0 9 8 (1 9 8 7) に記載されているように、リシン免疫トキシンを調製することができる。炭素 1 4 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（M X - D T P A）は、抗体にラジヌクレオチドを共役させるための例示的なキレート剤である。国際公開第 9 4 / 1 1 0 2 6 号を参照されたい。リンカーは、細胞内での細胞傷害性薬物の放出を促進する「開裂性リンカー」であってもよい。例えば、酸-ラビリンカー、ペプチダーゼ感受性リンカー、フォトラビリンカー、ジメチルリンカー又はジスルフィド含有リンカー（C h a r i e t a l . , C a n c e r R e s . 5 2 : 1 2 7 - 1 3 1 (1 9 9 2) ; 米国特許第 5 , 2 0 8 , 0 2 0 号）を使用することができる。

【0358】

本明細書に記載のイムノコンジュゲート（i m m u n o c o n j u g a t e）又は A D C は、市販（例えば、P i e r c e B i o t e c h n o l o g y , I n c . , R o c k f o r d , I L . , U . S . A から）の、以下のものを含むがこれらに限定されない架橋試薬を用いて調製されたそのようなコンジュゲートを明示的に企図する：B M P S、E M C S、G M B S、H B V S、L C - S M C C、M B S、M P B H、S B A P、S I A、S I A B、S M C C、S M P B、S M P H、スルホ- E M C S、スルホ- G M B S、スルホ- K M U S、スルホ- M B S、スルホ- S I A B、スルホ- S M C C、及びスルホ- S M P B、及び S V S B（スクシンイミジル-（4-ビニルスルホン）ベンゾエート）が、これらに限定されない。

【0359】

V. 医薬組成物及び製剤

本明細書に記載の抗 T I G I T アンタゴニスト抗体、及び抗 C D 2 0 抗体又は抗 C D 3 8

抗体のいずれも、医薬組成物及び製剤に使用することができる。抗 T I G I T アンタゴニスト抗体、及び抗 C D 2 0 抗体又は抗 C D 3 8 抗体の医薬組成物及び医薬製剤は、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可能な担体 (Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)) と、凍結乾燥製剤又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。薬学的に許容可能な担体は、一般的に、採用される用量及び濃度において受領者に無毒であり、以下を含むが、これらに限定されるものではない：リン酸塩、クエン酸塩、及び他の有機酸のような緩衝剤；アスコルビン酸及びメチオニンを含む酸化防止剤；防腐剤（例えば、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、ブチル又はベンジルアルコール；メチル又はプロピルパラベン等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）；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、又は免疫グロブリン等のタンパク質；ポリビニルピロリドン等の親水性ポリマー；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、又はリジン等のアミノ酸。単糖類、二糖類、及びグルコース、マンノース、又はデキストリンを含む他の炭水化物；EDTA のようなキレート剤；ショ糖、マンニトール、トレハロース又はソルビトールのような糖類；ナトリウムのような塩形成対イオン；金属錯体（例えば、Zn-タンパク質錯体）；及び／又はポリエチレングリコール (PEG) 等の非イオン性界面活性剤。本明細書における例示的な薬学的に許容可能な担体は、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、rHuPH20 (HYLENEX (登録商標)、Baxter International, Inc.) 等のヒト可溶性 PH-20 ヒアルロニダーゼ糖タンパク質等の介在性薬物分散剤を更に含む。rHuPH20 を含む、ある特定の例示的な sHASEGP 及び使用方法は、米国特許出願公開第 2005/026018 6 号及び同第 2006/010496 8 号に記載される。一態様では、sHASEGP を、1 つ以上の更なるグリコサミノグリカナーゼ（例えば、コンドロイチナーゼ）と組み合わせる。

10

20

30

40

50

【0360】

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。水性抗体製剤としては、米国特許第 6, 171, 586 号及び国際公開第 2006/044908 号に記載されるものが挙げられ、後者の製剤は、酢酸ヒスチジン緩衝液を含む。

【0361】

本明細書の製剤はまた、処置される特定の適応症に必要な応じて 2 以上の活性成分を含んでもよく、好ましくは、互いに悪影響を及ぼさない相補的な活性を有するものを含んでもよい。例えば、追加の治療剤（例えば、化学療法剤、細胞傷害剤、成長阻害剤、及び／又は抗ホルモン剤、例えば、上述の本明細書で言及されているようなもの）を更に提供することが好ましい場合がある。そのような有効成分は、意図される目的に有効な量で組み合わせ好適に存在する。

【0362】

活性成分はまた、例えば、コアセルベーション技術によって、又は界面重合によって調製されたマイクロカプセル、例えば、それぞれ、ヒドロキシメチルセルロース若しく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）マイクロカプセルにより、コロイド薬物送達系（例えば、リポソーム、アルブミンマイクロスフェア、マイクロ乳濁液、ナノ粒子、及びナノカプセル）内、又はマクロ乳濁液中にも取り込まれ得る。そのような技術が、Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980) に開示されている。

【0363】

徐放性調製物を調製してもよい。徐放性製剤の好適な例としては、抗体を含む固体疎水性ポリマーの半透膜性マトリックスが挙げられ、このマトリックスは、例えば、成形品、フィルム、又はマイクロカプセルの形態である。インビボ投与に使用される製剤は一般に、

滅菌される。滅菌性は、例えば、滅菌ろ過膜を通したろ過によって容易に達成され得る。

【0364】

VI. 製品及びキット

本発明の別の態様では、上述の障害の処置、予防、及び／又は診断に有用な物質を含有する製品又はキットが提供される。製造品は、容器と、容器上の又は容器に関連付けられたラベル又は添付文書を含む。適切な容器としては、例えば、瓶、バイアル、シリンジ、静注溶液袋等が挙げられる。容器は、ガラス又はプラスチック等の様々な材料から形成され得る。容器は、状態を処置、予防、及び／又は診断するのに有効な別の組成物と単独で又は組み合わせて使用される組成物を保持し、無菌アクセスポートを有していてもよい（例えば、容器は、静脈内溶液バッグ又は皮下注射針によって穿孔可能なストッパーを有するバイアルであってもよい）。

10

【0365】

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である。ラベル又は添付文書は、組成物が選択された状態（例えば、癌、例えば血液癌、例えば骨髄腫（例えば、MM、例えば、再発性若しくは難治性のMM）又はリンパ腫（例えば、NHL、例えば、再発性若しくは難治性のDLBCL又は再発性若しくは難治性のFL））を処置するために使用されることを示す。更に、製造物品は、（a）組成物を含む第1の容器を含み、この組成物は本発明の抗体を含み、（b）組成物を含む第2の容器を含み、この組成物は細胞疾患性又は他の治療剤を更に含む。本発明のこの態様における製造物品は、組成物が特定の状態を処置するために使用され得ることを示すパッケージ添付文書を更に含んでいてもよい。あるいは、又は加えて、製造物品は、薬学的に許容可能な緩衝液、例えば、注射用静菌水（BWFI）、リン酸緩衝化生理食塩水、リンゲル溶液及びデキストロース溶液を含む第2の（又は第3の）容器を更に備えていてもよい。他の緩衝剤、希釈剤、フィルタ、針、注射器等、商業的及び使用者の観点から望ましい他の材料を更に含んでいてもよい。

20

【0366】

一態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、チラゴルマブ））と、抗CD38抗体（例えば、ダラツムマブ）と、血液癌（例えば、骨髄腫（例えば、MM、例えば、再発性又は難治性のMM））を有する対象に、少なくとも9回の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、約30mg～約1200mgの固定用量の抗TIGITアンタゴニスト抗体、及び約8mg/kg～約24mg/kgの用量の抗CD38抗体を投与する指示を含む添付文書とを備え、（a）抗TIGITアンタゴニスト抗体が3週間ごとに1回投与され、（b）抗CD38抗体が、投薬サイクル1～3の各投薬サイクル中に1週間ごとに1回、投薬サイクル4～8の各投薬サイクル中に3週間ごとに1回、及び投薬サイクル9からは4週間ごとに1回投与される、キットが提供される。

30

【0367】

別の態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、チラゴルマブ））と、抗CD38抗体（例えば、ダラツムマブ）と、MM（例えば、再発性又は難治性のMM）を有する対象に、少なくとも9回の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、600mgの固定用量の抗TIGITアンタゴニスト抗体及び16mg/kgの用量の抗CD38抗体を投与する指示を含む添付文書とを備え、各投薬サイクルの長さは21日間であり、（a）抗TIGITアンタゴニスト抗体が3週間ごとに1回投与され、（b）抗CD38抗体が、投薬サイクル1～3のそれぞれの間に1週間ごとに1回、投薬サイクル4～8のそれぞれの間に3週間ごとに1回、及び投薬サイクル9からは4週間ごとに1回投与される、キットが提供される。

40

【0368】

別の態様では、チラゴルマブと、ダラツムマブと、少なくとも9回の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、600mgの固定用量のチラゴルマブ、及び16mg/kgの用量のダラツムマブを、MM（例えば、再発性又は難治性のMM）を有する対象に投与するための

50

指示を含む添付文書とを備え、各投薬サイクルの長さが21日間であり、(a) チラゴルマブが3週間ごとに1回投与され、(b) ダラツムマブが、投薬サイクル1～3のそれぞれの間に1週間ごとに1回、投薬サイクル4～8のそれぞれの間に3週間ごとに1回、及び投薬サイクル9からは4週間ごとに1回投与される、キットが提供される。

【0369】

別の態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、チラゴルマブ））と、抗CD20抗体（例えば、リツキシマブ）と、血液癌（例えば、リンパ腫（例えば、NHL、例えば、再発性若しくは難治性のDLBCL、又は再発性若しくは難治性のFL））を有する対象に、少なくとも第1及び第2の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、約30mg～約1200mgの固定用量の抗TIGITアンタゴニスト抗体、及び約250mg/m²～約500mg/m²の用量の抗CD20抗体を投与する指示を含む添付文書とを備え、(a) 抗TIGITアンタゴニスト抗体が、3週間ごとに1回投与され、(b) 抗CD20抗体が1週間ごとに1回投与される、キットが提供される。

10

【0370】

別の態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、チラゴルマブ））と、抗CD20抗体（例えば、リツキシマブ）と、リンパ腫（例えば、NHL、例えば、再発性若しくは難治性のDLBCL又は再発性若しくは難治性のFL）を有する対象に、少なくとも第1及び第2の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、600mgの固定用量の抗TIGITアンタゴニスト抗体及び375mg/m²の用量の抗CD20抗体を投与する指示を含む添付文書を備え、各投薬サイクルの長さは21日間であり、(a) 各投薬サイクルは、各投薬サイクルの1日目又はその前後に投与される単回用量の抗TIGITアンタゴニスト抗体を含み、(b) 第1の投薬サイクルは、第1の用量（C1D1）、第2の用量（C1D2）、及び第3の用量（C1D3）の抗CD20抗体を含み、C1D1、C1D2、及びC1D3が、第1の投薬サイクルのそれぞれ、1日目、8日目及び15日目又はそれらの前後に投与され、(c) 第2の投薬サイクルは、第2の投薬サイクルの1日目又はその前後に投与される単回用量の抗CD20抗体を更に含み、該投薬レジメンが合計4用量の抗CD20抗体を含む、キットが提供される。

20

【0371】

別の態様では、チラゴルマブと、リツキシマブと、リンパ腫（例えば、NHL、例えば、再発性若しくは難治性のDLBCL又は再発性若しくは難治性のFL）を有する対象に、少なくとも第1及び第2の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、600mgの固定用量のチラゴルマブ及び375mg/m²の用量のリツキシマブを投与する指示を含む添付文書を備え、各投薬サイクルの長さが21日間であり、(a) 各投薬サイクルが、各投薬サイクルの1日目又はその前後に投与される単回用量のチラゴルマブを含み、(b) 第1の投薬サイクルが、第1の用量（C1D1）、第2の用量（C1D2）、及び第3の用量（C1D3）のリツキシマブを含み、C1D1、C1D2、及びC1D3が、第1の投薬サイクルのそれぞれ、1日目、8日目及び15日目、又はそれらの前後に投与され、(c) 第2の投薬サイクルが、第2の投薬サイクルの1日目又はその前後に投与される単回用量のリツキシマブを更に含み、該投薬レジメンが合計4用量のリツキシマブを含む、キットが提供される。

30

40

【0372】

別の態様では、抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、チラゴルマブ））と、抗CD20抗体（例えば、リツキシマブ）と、血液癌（例えば、リンパ腫（例えば、NHL、例えば、再発性若しくは難治性のDLBCL、又は再発性若しくは難治性のFL））を有する対象に、少なくとも第1、第2及び第3の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、約30mg～約1200mgの固定用量の抗TIGITアンタゴニスト抗体、及び約250mg/m²～約500mg/m²の用量の抗CD20抗体を投与する指示を含む添付文書とを備え、(a) 抗TIGIT

50

G I Tアンタゴニスト抗体が3週間ごとに1回投与され、(b)抗C D 2 0抗体が1週間ごとに1回投与される、キットが提供される。

【0373】

別の態様では、抗T I G I Tアンタゴニスト抗体(例えば、本明細書中に開示される抗T I G I Tアンタゴニスト抗体(例えば、チラゴルマブ))と、抗C D 2 0抗体(例えば、リツキシマブ)と、リンパ腫(例えば、N H L、例えば、再発性若しくは難治性のD L B C L又は再発性若しくは難治性のF L)を有する対象に、少なくとも第1、第2及び第3の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、600mgの固定用量の抗T I G I Tアンタゴニスト抗体及び375mg/m²の用量の抗C D 2 0抗体を投与する指示を含む添付文書を備え、各投薬サイクルの長さは21日間であり、(a)各投薬サイクルが、各投薬サイクルの1日目又はその前後に投与される単回用量の抗T I G I Tアンタゴニスト抗体を含み、(b)第1の投薬サイクルが、第1の用量(C 1 D 1)、第2の用量(C 1 D 2)、及び第3の用量(C 1 D 3)の抗C D 2 0抗体を含み、C 1 D 1、C 1 D 2、及びC 1 D 3が、第1の投薬サイクルのそれぞれ、1日目、8日目及び15日目又はそれらの前後に投与され、(c)第2の投薬サイクルが、第2の投薬サイクルのそれぞれ、1日目、8日目及び15日目、又はそれらの前後に投与される第1の用量(C 2 D 1)、第2の用量(C 2 D 2)、及び第3の用量(C 2 D 3)の抗C D 2 0抗体を更に含み、(d)第3の投薬サイクルが、第3の投薬サイクルのそれぞれ、1日目、8日目及び15日目、又はそれらの前後に投与される第1の用量(C 3 D 1)及び第2の用量(C 3 D 2)の抗C D 2 0抗体を更に含み、該投薬レジメンが合計8用量の抗C D 2 0抗体を含む、キットが提供される。

10

20

【0374】

別の態様では、チラゴルマブと、リツキシマブと、リンパ腫(例えば、N H L、例えば、再発性若しくは難治性のD L B C L又は再発性若しくは難治性のF L)を有する対象に、少なくとも第1、第2及び第3の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、600mgの固定用量のチラゴルマブ及び375mg/m²の用量のリツキシマブを投与する指示を含む添付文書を備え、各投薬サイクルの長さが21日間であり、(a)各投薬サイクルが、各投薬サイクルの1日目又はその前後に投与される単回用量のチラゴルマブを含み、(b)第1の投薬サイクルが、第1の用量(C 1 D 1)、第2の用量(C 1 D 2)、及び第3の用量(C 1 D 3)のリツキシマブを含み、C 1 D 1、C 1 D 2、及びC 1 D 3が、第1の投薬サイクルのそれぞれ、1日目、8日目及び15日目、又はそれらの前後に投与され、(c)第2の投薬サイクルが、第2の投薬サイクルのそれぞれ、1日目、8日目及び15日目、又はそれらの前後に投与される第1の用量(C 2 D 1)、第2の用量(C 2 D 2)、及び第3の用量(C 2 D 3)のリツキシマブを更に含み、(d)第3の投薬サイクルが、第3の投薬サイクルのそれぞれ、1日目及び8日目、又はそれらの前後に投与される第1の用量(C 3 D 1)及び第2の用量(C 3 D 2)のリツキシマブを更に含み、該投薬レジメンが合計8用量のリツキシマブを含む、キットが提供される。

30

【0375】

別の態様では、本発明は、本発明の抗T I G I Tアンタゴニスト抗体(例えば、本明細書中に開示される抗T I G I Tアンタゴニスト抗体(例えば、チラゴルマブ))と、抗C D 3 8抗体(例えば、ダラツムマブ)と、本明細書に開示される方法のいずれかに従って対象の癌(例えば、血液癌、例えば骨髄腫(例えば、M M、例えば、再発性又は難治性のM M))を処置するために抗T I G I Tアンタゴニスト抗体及び抗C D 3 8抗体を使用するための説明書を含む添付文書とを備えるキットを特徴とする。

40

【0376】

別の態様では、本発明は、本発明の抗T I G I Tアンタゴニスト抗体(例えば、本明細書中に開示される抗T I G I Tアンタゴニスト抗体(例えば、チラゴルマブ))と、抗C D 2 0抗体(例えば、リツキシマブ)と、本明細書に開示される方法のいずれかに従って対象の癌(例えば、血液癌、例えばリンパ腫(例えば、N H L、例えば、再発性若しくは難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫、又は再発性若しくは難治性の濾胞性リンパ腫))

50

）を処置するために抗 T I G I T アンタゴニスト抗体及び抗 C D 2 0 抗体を使用するための説明書を含む添付文書を備えるキットを特徴とする。上記態様のいずれにおいても、対象は、例えば、ヒトであり得る。本明細書に記載の抗 T I G I T アンタゴニスト抗体及び抗 C D 2 0 抗体又は抗 C D 3 8 抗体のいずれかがキットに含まれ得ることが特に企図される。

【0377】

別の態様では、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、チラゴルマブ））と、血液癌（例えば、骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫（MM）、例えば、再発性又は難治性のMM）、又はリンパ腫（例えば、非ホジキンリンパ腫（NHL）、例えば、再発性若しくは難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、又は再発性若しくは難治性の濾胞性リンパ腫（FL））を有する対象に、1回以上の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、約30mg～約1200mgの固定用量の抗 T I G I T アンタゴニスト抗体を投与する指示を含む添付文書とを備え、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体が3週間ごとに1回投与される、キットが提供される。

10

【0378】

別の態様では、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、チラゴルマブ））と、MM（例えば、再発性若しくは難治性のMM）を有する対象に、1回以上の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、600mgの固定用量の抗 T I G I T アンタゴニスト抗体を投与する指示を含む添付文書とを備え、各投薬サイクルの長さが21日間であり、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体が3週間ごとに1回投与される、キットが提供される。

20

【0379】

別の態様では、チラゴルマブと、MM（例えば、再発性若しくは難治性のMM）を有する対象に、600mgの固定用量で、1回以上の投薬サイクルを含む投薬レジメンでチラゴルマブを投薬する指示書を含む添付文書とを備え、各投薬サイクルの長さは21日間であり、チラゴルマブは3週間ごとに1回投与される、キットが提供される。いくつかの態様では、説明書は、チラゴルマブが単剤療法として投与されることを更に示し得る。

【0380】

別の態様では、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、チラゴルマブ））と、NHL（例えば、再発性若しくは難治性のDLBCL又は再発性若しくは難治性のFL）を有する対象に、1回以上の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、600mgの固定用量の抗 T I G I T アンタゴニスト抗体を投与する指示を含む添付文書とを備え、各投薬サイクルの長さが21日間であり、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体が3週間ごとに1回投与される、キットが提供される。

30

【0381】

別の態様では、チラゴルマブと、NHL（例えば、再発性若しくは難治性のDLBCL又は再発性若しくは難治性のFL）を有する対象に、600mgの固定用量で、1回以上の投薬サイクルを含む投薬レジメンでチラゴルマブを投薬する指示書を含む添付文書とを備え、各投薬サイクルの長さは21日間であり、チラゴルマブは3週間ごとに1回投与される、キットが提供される。いくつかの態様では、説明書は、チラゴルマブが単剤療法として投与されることを更に示し得る。

40

【0382】

別の態様では、本発明は、本発明の抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、チラゴルマブ））と、本明細書に開示される方法のいずれかに従って対象の癌（例えば、血液癌、例えば、骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫（MM）、例えば、再発性又は難治性のMM）、又はリンパ腫（例えば、非ホジキンリンパ腫（NHL）、例えば、再発性若しくは難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、又は再発性若しくは難治性の濾胞性リンパ腫（FL））

50

）を処置するために抗 T I G I T アンタゴニスト抗体を使用するための説明書を含む添付文書とを備えるキットを特徴とする。上記態様のいずれにおいても、対象は、例えば、ヒトであり得る。本明細書に記載の抗 T I G I T アンタゴニスト抗体のいずれかがキットに含まれ得ることが特に企図される。

【0383】

V I I . 実施例

以下は、本発明の方法の実施例である。先に与えた一般的な説明を考慮すると、種々の他の態様が実施されてもよいことが理解される。

【0384】

実施例 1 . 血液癌患者における抗 T I G I T アンタゴニスト抗体単独、又は抗 C D 3 8 抗体若しくは抗 C D 2 0 抗体との併用の有効性

血液癌（例えば、多発性骨髄腫（M M）（例えば、再発性若しくは難治性の M M）又は非ホジキンリンパ腫（N H L）（例えば、再発性若しくは難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（D L B C L）又は濾胞性リンパ腫（F L））を有する患者における、抗 C D 3 8 抗体（例えば、ダラツムマブ）又は抗 C D 2 0 抗体（例えば、リツキシマブ）と組み合わせた抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗 T I G I T 抗体（例えば、チラゴルマブ））による処置の有効性及び安全性を評価するために、患者を第 I a / I b 相非盲検国際多施設試験に登録する。

【0385】

組み入れ／除外基準

適格となるには、患者はインフォームド Consent 用紙に署名しなければならず、署名時に 18 歳以上でなければならず、試験のプロトコルを遵守する能力を有していなければならず、米国東海岸癌臨床試験グループ（E C O G）のパフォーマンスステータスが 0 又は 1 でなければならず、平均余命が 12 週間以上でなければならない。以前の抗癌療法からの有害事象を経験した患者は、任意のグレードの脱毛、白斑及び食欲不振を除いて、グレード 1 以下に回復していなければならず、末梢感覚又は運動神経障害、及び補充療法で管理される内分泌障害はグレード 2 以下まで回復していなければならない。

【0386】

患者はまた、A S T 及び A L T が正常値の上限（U L N）の 3 倍以下であり、総血清ビリルビンが U L N の 1 . 5 倍以下でなければならない。患者はまた、アルカリホスファターゼが $2.5 \times U L N$ 以下でなくてはならない。実証された肝臓又は骨転移を有する患者は、 $5 \times U L N$ 以下のアルカリホスファターゼを有し得る。患者はまた、試験処置の最初の投与前の 14 日間に輸血なしで血小板数 $\geq 75,000 / \mu L$ 、及び絶対好中球数（A N C） $\geq 1000 / \mu L$ を有していなければならない。

【0387】

患者は、評価に必要であり、プロトコルに詳述されてる、骨髄生検及び吸引試料を提供することに更に同意しなければならない。

【0388】

妊娠の可能性のある女性は、処置期間中、及び抗 T I G I T アンタゴニスト抗体（例えば、チラゴルマブ）の最終投与後 5 ヶ月間、抗 C D 3 8 抗体（例えば、ドラツムマブ）の最終投与後 3 ヶ月間、及び抗 C D 2 0 抗体（例えば、リツキシマブ）の最終投与後 12 ヶ月間のいずれか遅い方の年間 1 % 未満の失敗率で、異性間性交を控えること又は避妊方法を使用することに同意しなければならない。

【0389】

女性は、月経後であり、閉経後の状態（連続 ≥ 12 ヶ月の閉経以外の特定期間のない無月経）に達しておらず、手術（すなわち、卵巣、卵管、及び／又は子宮の除去）又は治験責任医師によって決定される別の原因（例えば、ミューラー管無発生）のために永久に不妊ではない場合、妊娠可能性があるとみなされる。出産可能性の定義は、地域のガイドライン又は規制との整合に適合させることができる。

【0390】

10

20

30

40

50

年間失敗率<1%の避妊方法の例としては、両側卵管結紮術、男性の不妊手術、排卵を阻害するホルモン避妊具、ホルモン放出子宮内避妊具、及び銅付加子宮内避妊具が挙げられる。ホルモン避妊法は、バリア法によって補完されなければならない。

【0391】

男性は、異性間の性交を控えるか又はコンドームを使用し、胚の曝露を回避するために、処置期間中及び抗TIGITアンタゴニスト抗体及び／又は抗CD38抗体の最終用量の3ヶ月後、並びに抗CD20抗体の最終用量の5ヶ月後のいずれか遅い方の期間、精子の提供を控えることに同意しなければならない。

【0392】

性的禁欲の信頼性は、臨床試験の期間、並びに、患者の好ましい、及び通常のライフスタイルに関連して評価されるべきである。周期的な禁欲（例えば、カレンダー法、排卵法、症候体温法、又は排卵後法）及び中絶性交は、薬物曝露を防止する許容され得る方法ではない。現地のガイドライン又は規制に従って要求される場合、禁欲の信頼性に関する情報は、現地のインフォームド Consent 用紙に記載される。

【0393】

患者は、最初の試験薬物投与の4週間前までに化学療法、モノクローナル抗体、放射性イムノコンジュゲート、ホルモン療法、放射線療法、及び／又は抗体-薬物コンジュゲートを使用してはならない。

【0394】

患者は、最初の試験薬物投与の30日以内にCAR-T療法による事前の処置を受けてはならない。患者は、以下の例外を除いて、最初の試験薬物投与の前に、薬物の6週間以内又は5半減期（いずれか短い方）以内に、いかなる化学療法剤による処置又はいかなる他の抗癌剤（試験薬又はその他）による処置もを受けてはならない：

（a）サイトカイン処置及び／又は癌ワクチンによる事前の処置を、薬物の6週間以内又は5半減期以内のいずれか短い方で、最初の試験薬物投与前；

（b）抗CTLA4、抗PD-1、及び／又は抗PD-L1処置抗体を含むがこれらに限定されない免疫チェックポイント阻害剤での事前処置、第1の試験薬物投与前の薬物の4週間以内又は5半減期のいずれか短い方；

（c）このプロトコルに明示的に記載されていない以前の癌免疫療法について、潜在的適格性を判定するためにメディカルモニターと議論すべきである；

（d）ホルモン補充療法又は経口避妊薬；

（e）初回試験薬物投与前7日以内の薬草療法；及び／又は

（f）最初の試験薬物投与前14日以内の潜在的に感受性の高い場所（例えば、硬膜外腔）における有痛性の転移又は転移に対する緩和的放射線療法。

【0395】

以前の癌免疫療法（補充療法で管理される内分泌不全症又は血清アミラーゼ若しくはリパーゼの無症候性上昇以外）に起因する免疫関連グレード4有害事象の病歴を有する患者は不適格である。更に、患者が、補充療法で管理されたグレード3の内分泌障害又は無症候性の血清アミラーゼ若しくはリパーゼの上昇を除いて、以前の免疫療法剤の永続的な中断をもたらし、及び／又はサイクル1、1日目の6ヶ月前以下に発生したグレード3以上の有害事象を有していた場合、及び／又はグレード2の末梢感覚若しくは運動性ニューロパチー、任意のグレードの脱毛若しくは白斑、及び／又は補充療法で管理された内分泌障害を除いて、以前の免疫療法薬に関連する処置の中断後にベースラインまで回復しなかったグレード1～2の有害事象を有していた場合、患者は不適格である。免疫関連有害事象のためにコルチコステロイドで処置された患者は、コルチコステロイドの中止後4週間以上、関連する症候又は徴候がないことを示さなければならない。

【0396】

任意の抗TIGIT剤による以前の処置を受けた患者も不適格である。患者は、以前の同種SCT、最初の試験薬物投与の100日前以内の自己SCT、又は事前の固形臓器移植を受けてはならない。

10

20

30

40

50

【0397】

重症筋無力症、筋炎、自己免疫性肝炎、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、炎症性腸疾患、抗リン脂質抗体症候群、ウェゲナー肉芽腫症、シェーグレン症候群、ギラン・バレー症候群、又は多発性硬化症を含むがこれらに限定されない自己免疫疾患又は免疫不全が活動性であるもの、又はその病歴を有する患者は不適格である。

【0398】

甲状腺補充ホルモンを投与されている自己免疫関連甲状腺機能低下症の病歴を有する患者、安定インスリン療法を受けている制御された1型糖尿病を有する患者、又は疾患関連免疫性血小板減少性紫斑病若しくは自己免疫性溶血性貧血の病歴を有する患者は適格である。

10

【0399】

湿疹、乾癬、慢性単純性苔癬、又は皮膚症状のみを伴う白斑（例えば、乾癬性関節炎を有する患者は除外される）を有する患者は、以下の条件の全てが満たされるならば、試験に適格である。

（a）発疹が覆っている体表面積は10%未満でなければならない

（b）疾患はベースラインで十分に制御されており、低効力の局所コルチコステロイドのみを必要とする

（c）過去12ヶ月以内にソラレン＋紫外線A照射、メトトレキサート、レチノイド、生物学的薬剤、経口カルシニューリン阻害剤、又は高効力若しくは経口コルチコステロイドを必要とする基礎疾患の急性増悪の発生がない。

20

【0400】

患者は、特発性肺線維症、器質化肺炎（例えば、閉塞性細気管支炎）、薬物誘発性肺臓炎若しくは特発性肺臓炎の病歴、又はスクリーニング胸部CTスキャンでの活動性肺臓炎の証拠（放射線領域での放射線肺臓炎の病歴（線維症）を除く）、確認された進行性多巣性白質脳症（PML）、軟髄膜疾患、モノクローナル抗体療法（又は組換え抗体関連融合タンパク質）に対する重度のアレルギー反応若しくはアナフィラキシー反応、又はCHO細胞産物に対する既知の過敏症、又はプロトコルの遵守若しくは結果の解釈に影響を及ぼし得る他の悪性腫瘍の病歴を有してはならない。患者はまた、疾患がスクリーニング前に2週間超にわたって臨床的に安定しているという証拠なしに、手術及び／又は放射線で確定的に処置されていない、又は以前に診断及び処置された脊髄圧迫を有してはならない。

30

【0401】

転移又は死亡の無視できるリスクを有するもの（例えば、適切に処置された非浸潤性子宮頸癌、基底細胞若しくは扁平上皮皮膚癌、限局性前立腺癌、又は非浸潤性乳管癌）を除き、最初試験薬の投与の前5年以内の研究下にある疾患以外の悪性腫瘍は不適格である。治療的に処置された皮膚の基底細胞癌若しくは扁平上皮癌又は子宮頸部の上皮内癌の病歴を有する患者、又は治療目的で処置された悪性腫瘍を有する患者も、最初の抗TIGITアンタゴニスト抗体投与前に悪性腫瘍が処置なしで2年以上寛解している場合に許容される。

【0402】

重大な心血管疾患（例えば、ニューヨーク心臓病学会クラスII以上の心疾患、過去3ヶ月以内の心筋梗塞、不安定性不整脈、又は不安定狭心症）、重大な活動性肺疾患（例えば、気管支痙攣及び／又は閉塞性肺疾患）、及び制御不能な胸水、心膜滲出液、又は反復性の排液処置を必要とする腹水（月に1回又はより頻繁に）は、欠格である。留置カテーテル（例えば、PleurXカテーテル）を有する患者は許容される。最初の試験薬物投与前4週間以内の大きな手術（診断のための腫瘍生検、骨髄生検、及び表在リンパ節生検を除く）、及び／又は試験登録時の既知の活性細菌、ウイルス、真菌、マイコバクテリア、寄生虫、若しくは他の感染症（爪床の真菌感染症を除く）、又は最初の抗TIGITアンタゴニスト抗体投与前4週間以内にIV抗生物質による処置若しくは入院を必要とする感染症の任意の大きなエピソード（抗生物質の経過の完了に関連する）は、欠格である。更

40

50

に、以下を含む、重症感染症の上記基準を満たさない最近の感染症を有する患者は除外される：

- (a) 最初の試験薬投与前2週間以内の感染の徴候又は症状；及び／又は
- (b) 最初の試験薬物投与前2週間以内に経口又はI V抗生物質を受けた。

【0403】

予防用抗生物質（例えば、尿路感染症又は慢性閉塞性肺疾患の予防のため）を受ける患者は適格である；

【0404】

緩和的放射線療法に適した症候性病変（例えば、神経インピンジメントを引き起こす骨転移又は転移）を含む制御されない腫瘍関連疼痛を有する患者は、登録前に処置されるべきである。その更なる成長が機能不全又は難治性疼痛を引き起こす可能性がある無症候性転移病変（脊髄圧迫に現在は関連付けられていない硬膜外転移）を有する患者は、適切である場合、登録前に局所領域的療法について検討されるべきである。

【0405】

患者は、活動性エプスタイン・バーウイルス（EBV）感染を有していない、又は既知の慢性活動性EBV感染を有していない、若しくはその疑いがない場合がある。患者がEBV I g Gに対して陽性の血清学を有する及び／又はエプスタイン・バー核抗原（EBNA）に対して陽性である場合、適格性を考慮するためにEBV I g M試験及び／又はEBV PCRが必要である。患者がEBV I g Gについて陽性の血清学を有する及び／又はEBNAについて陽性である場合、患者はEBV I g Mについて陰性及び／又はEBV PCRによって陰性でなければならない。

【0406】

患者がスクリーニング時にHBsAg検査陰性及び総HBcAb検査陽性を有する場合、患者がHBV感染症を有するかどうかを判定するためにHBV DNA検査も実施しなければならない。試験処置を受けている間に、その後急性炎症事象、例えば全身性炎症反応症候群を経験する患者に対して、追加のEBV血清学試験を行う。

【0407】

HCV抗体が陽性である患者は、試験参加に適格であるためにはPCRによりHCV陰性でなければならない。

【0408】

患者は活動性結核を有してはならない。

【0409】

患者は、HIV血清陽性の既知の病歴を有していない場合がある。

【0410】

患者は、試験処置の開始前4週間以内、又は試験処置中若しくは試験処置の最終投与後5ヶ月以内にそのようなワクチンの必要性を予期して、生弱毒化ワクチンで処置されない場合がある。インフルエンザワクチン接種は、インフルエンザシーズン中にのみ行うべきである。患者は、最初の試験薬物投与の4週間以内、又は試験中のいつでも、及び最後の試験処置後5ヶ月間、生弱毒化インフルエンザワクチン（例えば、Flumist）を受けてはならない。

【0411】

患者は、試験処置の最初の用量の2週間以内に、全身性コルチコステロイド又は他の全身性免疫抑制薬（限定されるものではないが、10mg／日を超えるプレドニゾン、シクロホスファミド、アザチオプリン、メトトレキサート、サリドマイド及び抗腫瘍壊死因子剤を含む）で処置されない場合がある。急性の低用量の全身免疫抑制薬（例えば、悪心又はB症状のためのデキサメタゾンの単回用量）が登録され得る。吸入コルチコステロイド、起立性低血圧の管理のためのミネラルコルチコイド、及び／又は副腎機能不全の管理のための生理学的用量のコルチコステロイドの使用が許可される。

【0412】

スクリーニング前の過去1年間に違法薬物又はアルコール乱用の病歴を有する者、又は試

10

20

30

40

50

験への患者の安全な参加及び試験の完了を妨げる可能性がある、又はプロトコルの遵守又は結果の解釈に影響を及ぼす可能性がある重篤な医学的状態又は臨床検査の異常を有する者も除外される。

【0413】

妊娠中若しくは授乳中であるか、又は研究中若しくは抗TIGITアンタゴニスト抗体の最終投与後5ヶ月以内、抗CD38抗体の最終投与後3ヶ月以内、及び抗CD20抗体の最終投与後12ヶ月以内に妊娠することを意図している者は、適格ではない。妊娠可能な女性は、試験薬の開始前14日以内に血清妊娠検査結果が陰性でなければならない。

【0414】

治験責任医師又はメディカルモニターの判断において、研究への患者の安全な参加及び研究の完了を妨げる、又はプロトコルの遵守若しくは結果の解釈に影響を及ぼし得る、又は患者を処置の合併症から高リスクにする可能性がある、重篤な病状、代謝機能不全、身体検査所見、及び／又は臨床検査検査検査の異常を有する患者も除外される。

【0415】

併用療法

特定の併用療法が許容される。併用療法には、試験処置の開始の7日前から処置中止の来院までのプロトコルが定めた試験処置に加えて、患者が使用した任意の薬物（例えば、処方薬、市販薬、ワクチン、ハーブ療法又はホメオパシー療法、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される。

【0416】

経口避妊薬及びホルモン補充療法の使用は、患者が試験に登録されている間は許容される。エリスロポエチン、G-CSF（例えば、フィルグラスチム又はペグフィルグラスチム）、顆粒球／マクロファージコロニー刺激因子（例えば、サルグラモスチム）、又はトロンプオエチン（例えば、オプレルベキン又はエルトロンプオグ）等の造血成長因子の併用も可能である。造血成長因子の開始又は用量及びスケジュールの変更が可能である。

【0417】

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による処置の潜在的に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従って処置を行う医師の裁量で投与されるべきである。抗TIGITアンタゴニスト抗体の前投薬は、メディカルモニターと相談した後に、処置する医師の裁量で、サイクル2以上で投与され得る。抗CD20抗体を投与される患者については、抗ヒスタミン剤及び解熱剤による前投薬に加えて、追加のグルココルチコイド（例えば、100mgのIVプレドニゾン若しくはプレドニゾン、又は等価物）が治験責任医師の裁量で許容される。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、起立性低血圧又は副腎皮質機能不全を有する患者のためのフルドコルチゾン）の使用も認められる。副腎不全のためのコルチコステロイドの生理学的用量は認められる。

【0418】

患者が研究に登録されている間、食欲刺激剤として投与されるメゲストロールは許容され得る。ウイルス、真菌、細菌又はニューモシスチス感染のための抗感染予防も認められる。カンナビノイドは、現地の規制に従って入手された場合にのみ許可される。

【0419】

抗ヒスタミン剤、解熱剤及び／又は鎮痛剤による前投薬は、調査者の裁量で抗TIGITアンタゴニスト抗体の2回目以降の注入のためにのみ投与され得る。抗ヒスタミン剤及びアセトアミノフェンによる前投薬は、抗CD20抗体又は抗CD38抗体と組み合わせて抗TIGITアンタゴニスト抗体を投与される全ての患者に必要である。

【0420】

一般に、研究者は、臨床的に示されるように、注意療法又は禁止療法として定義されるものの以外の支持療法で患者のケア（既存の状態を含む）を管理すべきである。注入に関連する症状を経験する患者は、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／又は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）、又は地域

10

20

30

40

50

の標準的慣行による同等の薬物で対症療法で処置することができる。呼吸困難、低血圧、喘鳴、気管支痙攣、頻脈、酸素飽和度低下、又は呼吸窮迫によって明らかとなる、重篤な輸液関連事象は、臨床的に示される支持療法（例えば、酸素補給及び $\beta 2$ -アドレナリンアゴニスト）により管理されなくてはならない。

【0421】

試験処置（治験実施計画書で定められた試験処置を除く）は、試験処置の開始前28日以内及び試験処置中は禁止される。癌（限定されるものではないが、化学療法、ホルモン療法、免疫療法、放射線療法、及び薬草療法を含む）の処置を目的とした併用療法は、薬剤に応じて、試験処置を開始する前の様々な期間、及び試験処置中、疾患の進行が実証され、患者が試験処置を中止するまで禁止される。患者が利益を得ており（例えば、既知の骨転移の処置）、腫瘍標的病変の評価を損なわない限り、特定の形態の放射線療法を疼痛緩和のために検討することができる。試験薬物投与は、放射線療法中に継続してもよい。病変の制御のために局所療法（例えば、外科手術、定位的放射線手術、放射線療法、高周波アブレーション）を必要とする混合応答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議論の後に、試験処置の継続に依然として適格であり得る。その後の腫瘍評価は、全奏効を決定する際に局所処置を考慮に入れる必要があり得る。

10

【0422】

造血成長因子以外の生物学的薬剤、リンパ腫、白血病、又は多発性骨髄腫の処置を目的とした任意の治療法、及び免疫抑制薬（例えば、シクロホスファミド、アザチオプリン、メトトレキサート及びサリドマイド）、免疫賦活剤（例えば、IFN- α 、IFN- γ 又はインターロイキン-2）も禁止される。

20

【0423】

更に、全ての患者（研究を早期に中止した患者を含む）は、抗TIGITアンタゴニスト抗体の最後の投与後の5半減期（12週間）の間、他の免疫賦活剤を投与されるべきではない。生弱毒化ワクチン（例えば、FLUMIST（登録商標））は、試験処置の開始前4週間以内、試験処置中及び試験処置の最終用量後5ヶ月間禁止する。核因子カッパB（RANK）阻害剤の受容体活性化因子（すなわち、デノスマブ）も禁止される。登録前にデノスマブを受けている患者は、研究中に代わりにビスホスホネートを受ける意思及び資格がなければならない。

【0424】

安全性エンドポイント

第Ia相部分は、反復性又は再発性のMM、DLBCL又はFLを有する患者に単剤として投与した場合の抗TIGITアンタゴニスト抗体の安全性、薬物動態、薬力学及び予備抗腫瘍活性を評価する。第Ib相部分は、反復性若しくは再発性のMMを有する患者において抗CD38抗体と組み合わせて、又は再発性若しくは反復性のDLBCL若しくはFLを有する患者において抗CD20抗体と組み合わせて、抗TIGITアンタゴニスト抗体の安全性、薬物動態、薬力学及び予備抗腫瘍活性を評価する。

30

【0425】

安全性は、国立癌研究所有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）、バージョン5.0に従って決定された重症度で有害事象の発生率及び重症度を記録することによって、並びに標的化されたバイタルサイン、臨床検査結果及び身体検査所見におけるベースラインの変化によって評価される。有害事象を有する患者の割合を、スクリーニング中、サイクル1～21のそれぞれの間、及び試験処置の中止時に評価することができる。

40

【0426】

薬物動態分析

単剤として、又は抗CD38若しくは抗CD20抗体と組み合わせて投与した場合の抗TIGITアンタゴニスト抗体の薬物動態（PK）プロファイルを、様々な時点（例えば、サイクル1、2、3、4、8、16、17のそれぞれ及びその後の8サイクル毎（例えば、注入前、注入後30（ ± 10 ）分、3時間（ ± 15 ）分及び／又は24（ ± 6 ）時間）、並びに処置の中止時）での抗TIGITアンタゴニスト抗体の血清濃度（例えば、Cm

50

a x 及び C m i n) を調べることによって決定するものとする。抗 T I G I T アンタゴニスト抗体と組み合わせて投与した場合の抗 C D 3 8 及び抗 C D 2 0 抗体の血清濃度も測定する。これらの結果は、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体、抗 C D 3 8 抗体及び抗 C D 2 0 抗体 P K が他の薬剤の同時投与によって変化するかどうかに関する予備的情報を提供するので、データを履歴データと比較することができる。

【0427】

活性分析

単剤としての、又は抗 C D 3 8 抗体若しくは抗 C D 2 0 抗体と組み合わせた抗 T I G I T アンタゴニスト抗体の活性を決定するための以下の分析は、MMのための国際骨髄腫作業部会統一効果判定 (I M W G) 基準 (D u r i e e t a l . 2 0 1 5 及び K u m a r e t a l . 2 0 1 6 から適合) 又は D L B C L / F L のための悪性リンパ腫のルガーノ応答基準による客観的応答の定義に基づくものとする。応答評価は、身体検査に基づいて評価される。MMに対する I M W G 応答基準及び D L B C L / F L に対するルガーノ分類による、C T スキャン、フルオロデオキシグルコース (F D G) 陽電子放射断層撮影 (P E T) スキャン、P E T / C T スキャン、及び／又は M R I スキャン、並びに骨髄検査。

【0428】

奏効評価データ、客観的奏効期間 (D O R)、無増悪生存期間 (P F S) 及び全生存期間 (O S) を、用量レベル又は腫瘍タイプによって測定可能な疾患を有する全ての患者について記録する。

【0429】

客観的奏効率 (O R R) の分析には、任意の量の試験処置を受け、ベースラインで測定可能な疾患を有する、第 I a 相又は第 I b 相試験の患者が含まれる。客観的応答は、治験責任医師の評価によって決定され、最初の記録の4週間以上後の反復評価によって確認される、完全奏効 (C R) 又は部分奏効 (P R) として定義される。ベースラインが欠けているか又は応答評価がない患者は、非応答者として分類される。客観的奏効率は、該当する場合、腫瘍タイプ及び用量によって推定及び要約されるであろう。

【0430】

客観的奏効を有する患者の中で、客観的奏効の持続期間は、最初の完全奏効又は部分奏効から疾患進行又は死亡 (いずれか先に起こる方) までの時間として定義される。研究の終了前に死亡していないか、又は疾患進行を経験していないか、又は追跡調査不能になっている患者については、客観的奏効期間が最後の腫瘍評価の日に打ち消されるものとする。

【0431】

P F S の分析には、任意の量の試験処置を受けた患者が含まれる。P F S は、登録からの時間、又は抗 T I G I T アンタゴニスト抗体 (第 I a 相又は第 I b 相におけるサイクル 1、1 日目) による試験処置の最初の日から、記録された疾患進行又は死亡 (いずれか先に起こる方) までの時間として定義される。試験終了前に進行性疾患又は死亡が記録されていないか、又は追跡調査不能になった患者については、P F S は最後の腫瘍評価の日に打ち切られる。

【0432】

免疫原性分析

免疫原性分析集団は、少なくとも1つの抗 T I G I T アンタゴニスト抗体抗薬物抗体 (A D A) 評価を受けた全ての患者からなる。患者は、受けた処置に従って、又は試験中止前に処置が受けられなかった場合は割り当てられた処置に従ってグループ分けされる。

【0433】

ベースライン (ベースライン有病率) 及び薬物投与後 (ベースライン発生後) の抗 T I G I T アンタゴニスト抗体 A D A 陽性患者及び抗 T I G I T アンタゴニスト抗体 A D A 陰性患者の数及び割合を処置群別に要約する。抗 T I G I T アンタゴニスト抗体に対する A D A の存在及び抗 T I G I T アンタゴニスト抗体に対する A D A を有する患者の割合は、サイクル 1、2、4、8、16、17 のそれぞれ及びその後の8サイクルごと、並びに試験処置の中止時に評価することができる。ベースライン後の発生率を決定するとき、患者は

10

20

30

40

50

、A D A 陰性であるか、又はベースラインでデータが欠落しているが、試験薬物曝露後にA D A 応答を発症する場合（処置誘発性A D A 応答）、又は患者がベースラインでA D A 陽性であり、1つ以上のベースライン後の試料の力価がベースライン試料の力価よりも少なくとも0.60力価単位大きい場合（処置増強A D A 応答）、A D A 陽性であるとみなされる。患者がA D A 陰性であるか若しくはベースラインでデータが欠落しており、全てのベースライン後の試料が陰性である場合、又は患者がベースラインでA D A 陽性であるが、ベースライン試料の力価よりも少なくとも0.60力価単位大きい力価を有するベースライン後の試料を有さない（処置は影響を受けない）場合、患者はA D A 陰性であるとみなされる。

【0434】

抗C D 3 8抗体又は抗C D 2 0抗体で処置される研究の第I b相部分の患者は、それぞれ抗C D 3 8抗体又は抗C D 2 0抗体に対するA D Aについて評価され得る。A D Aの状態と安全性、活性、P K、及びバイオマーカーエンドポイントとの間の関係は、必要に応じて記述統計学を介して分析及び報告され得る。

【0435】

バイオマーカー

腫瘍組織及び骨髓生検の保管を含む患者試料、並びに血清、血漿、及び全血を、試験における全ての患者の探索的バイオマーカー評価のために収集する。

【0436】

探索的バイオマーカー評価の目的は、単剤として、又は抗C D 3 8抗体若しくは抗C D 2 0抗体（すなわち、予測バイオマーカー）と組み合わせて、抗T I G I Tアンタゴニスト抗体に対する応答を予測し得る；活性の早期代用である；より重度の疾患状態への進行に関連する（すなわち、予後バイオマーカー）；抗C D 3 8抗体又は抗C D 2 0抗体と組み合わせて、単剤としての抗T I G I Tアンタゴニスト抗体に対する獲得耐性に関連する；有害事象の発生に対する感受性に関連するか、又は有害事象監視若しくは調査の改善をもたらし得る（すなわち、安全性バイオマーカー）；単剤として、及び抗C D 3 8抗体又は抗C D 2 0抗体（すなわち、薬力学的バイオマーカー）と組み合わせて、抗T I G I Tアンタゴニスト抗体の活性の証拠を提供することができる；又は疾患生物学及び薬物安全性の知識及び理解を高めることができ、血液、骨髓、及び主要組織におけるバイオマーカーと安全性、P K、活性、面激減性、若しくは他のエンドポイントとの関係に基づいて評価されるものとする、バイオマーカーを同定及び／又は評価することである。

【0437】

全ゲノムシーケンシング（W G S）又は全エクソームシーケンシング（W E S）を可能にするD N A抽出のために血液試料を収集して、試験薬に対する応答を予測する、より重篤な疾患状態への進行に関連する、有害事象の発生に対する感受性に関連する、有害事象の監視又は調査の改善につながり得る、又は疾患生物学及び薬物安全性の知識及び理解を高めることができる変異体を同定する。

【0438】

実施例2. 多発性骨髓腫を有する患者における抗T I G I Tアンタゴニスト抗体単独又は抗C D 3 8抗体との併用の有効性

多発性骨髓腫（M M）患者（例えば、再発性又は難治性のM M）における抗C D 3 8抗体（例えば、ダラツムマブ）と組み合わせた抗T I G I Tアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗T I G I Tアンタゴニスト抗体（例えば、チラゴルマブ））による処置の有効性及び安全性を評価するために、患者を第I a / I b相非盲検国際多施設試験に登録する。

【0439】

組み入れ／除外基準

上記の実施例1に開示された組み入れ基準及び除外基準に加えて、患者はまた、以下の適格要件を満たさなければならない。

【0440】

骨髓中に50%を超える骨髓腫の関与を有するMM患者については、登録前に50,000 μ L以上の血小板数が許容される。対象は、適格性のために使用される血小板数から72時間以内に血小板輸血を受けていない場合がある。

【0441】

患者は、上記の実施例1に記載のANC適格基準を達成するために成長因子の支援を使用することができる。患者は、適格性のために使用されるANCの前の前の7日以内に成長因子を受けていない場合がある。

【0442】

患者は、総ヘモグロビン8 g/dL以上でなければならず、患者は、この基準を満たすために赤血球(RBC)輸血又は赤血球造血剤を受けることができる。MMの広範囲にわたる骨髓浸潤及び／又は疾患関連血球減少症(例えば、免疫性血小板減少症)のために血液学的機能の基準を満たさない患者は、メディカルモニターとの議論の後及びメディカルモニターの承認の後に研究に登録され得る。患者は、血清クレアチニン2.0 mg/dL以下及びクレアチニンクリアランス30 mL/分以上(計算値又は24時間の尿採取当たり)を有する。

【0443】

ULN以下の血清カルシウム(アルブミンについて補正)レベル(高カルシウム血症の処置が可能であり、標準的な処置でカルシウムレベルが正常に戻る場合、患者は登録する資格がある)。

【0444】

抗TIGITアンタゴニスト抗体単独療法による処置に適格であるためには、患者は、MMのための確立された治療法が適切かつ利用可能でないR/R MMを有するか、又はそれらの確立された治療法に忍容性でない必要がある。抗CD38抗体と組み合わせた抗TIGITアンタゴニスト抗体による処置に適格であるためには、患者は少なくとも3つの事前の治療ライン(例えば、プロテアソーム阻害剤、免疫調節薬(IMiD)及び抗CD38抗体を含む)を受けていなければならない。患者はまた、抗CD38抗体(例えば、ダラツマブ)の初回投与の前に、血液型、Rh及び間接抗グロブリン試験(IAT:間接クームズ試験)アッセイを受けなければならない。

【0445】

一連の治療は、単剤の1以上の完全サイクル、いくつかの薬物の組合せからなるレジメン、又は様々な薬物の計画された逐次療法(例えば、導入療法とその後の幹細胞移植(SCT))は、1つの治療ラインとみなされる。最後の事前の治療又はその後の進行性疾患(IMWG基準によって定義される)の記録された証拠、又は最後の事前の治療に忍容性でなかった患者が適格である。ダラツマブに不耐性の患者は適格ではない。

【0446】

測定可能な疾患は、以下の少なくとも1つとして定義される:

- (a) 血清モノクローナルタンパク質(Mタンパク質) ≥ 0.5 g/dL ≥ 5 g/L)
- (b) 尿Mタンパク質 ≥ 200 mg/24時間
- (c) 無血清軽鎖(SFLC)アッセイ: Involved SFLC ≥ 10 mg/dL (≥ 100 mg/L) 及び異常SFLC比(< 0.26 又は > 1.65)。

【0447】

患者は、末梢血白血球の2000/ μ L又は20%を超える絶対的形質細胞数によって定義されるような原発性又は続発性形質細胞白血病を有しない更に、患者は、MMによるCNS関与の現在若しくは病歴を有してはならず、又は抗CD38抗体(例えば、ダラツマブ)製剤の任意の成分に対するアレルギー若しくは過敏症を有してはならない。

【0448】

試験処置投薬量及び投与

単一薬剤としての抗TIGITアンタゴニスト抗体

処置中、患者は、3週間毎(q3w)(21 ± 3 日)に静脈内注入によって投与される固定用量の600 mgの抗TIGITアンタゴニスト抗体(例えば、本明細書中に開示され

10

20

30

40

50

る抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ)を受ける。抗TIGITアンタゴニスト抗体(例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ)を、各21日間の投薬サイクルの1日目に投与する。抗TIGIT抗体の最初の注入の前に、注入を開始する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、本明細書中に開示される抗TIGIT抗体)の初回注入は、60(±10)分かけて投与する。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、抗TIGITアンタゴニスト抗体の注入後30(±10)分でバイタルサインをモニターする。

【0449】

抗TIGITアンタゴニスト抗体(例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ)の初回注入中に注入関連有害事象が経験されない場合、その後の注入は30(±10)分にわたって投与することができる。更に、注入後観察期間は、30(±10)分に短縮することができる。バイタルサインの注入前記録は、抗TIGITアンタゴニスト抗体(例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ)の注入開始前60分以内に記録し続けるものとする。

【0450】

患者が抗TIGITアンタゴニスト抗体(例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ)の任意の注入中に注入関連反応(IRR)を経験した場合、抗ヒスタミン剤及び／又は解熱剤による前投薬をその後のサイクルのために投与してもよく、患者のバイタルサインを注入後15(±10)分に記録する。

【0451】

抗CD38抗体と組み合わせた抗TIGITアンタゴニスト抗体

処置中、患者は、3週間毎(q3w)(21±3日)に静脈内注入によって投与される固定用量の600mgの抗TIGITアンタゴニスト抗体(例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ)を受ける。抗CD38抗体(例えば、ダラツムマブ)を、16mg/kg実体重の用量で、合計9回にわたって毎週、次いで合計5回にわたって3週間毎、次いで25週目以降疾患が進行するまで4週間毎に静脈内注入によって投与する。抗CD38抗体は、抗TIGITアンタゴニスト抗体及び抗CD38アンタゴニスト抗体が同じ日に投与されることが予定されている場合、各3週間サイクルの1日目又は2日目に投与され得るが、抗CD38抗体及び抗TIGITアンタゴニスト抗体を同じ日に投与する場合、抗TIGITアンタゴニスト抗体を最初に投与すべきである(図1)。

【0452】

带状疱疹の再活性化を防ぐための抗ウイルス予防法は、抗CD38抗体の最初の注入後1週間以内に開始し、処置後3ヶ月間継続すべきである。短時間作用型及び長時間作用型の気管支拡張薬及び吸入コルチコステロイドは、慢性閉塞性肺疾患の病歴を有する患者のための注入後投薬として投与され得る。これらの薬剤は、主要なIRRの非存在下での最初の4回の注入後に中止され得る。

【0453】

投与日に、抗TIGITアンタゴニスト抗体を上記のように投与する。100mgのIVメチルプレドニゾロン(又は等価物)、650~1000mgの経口アセトアミノフェン、及び25~50mgの経口又はIVジフェンヒドラミン(又は等価物)の注入前レジメンを、抗CD38抗体の投与の1~3時間前に患者に投与する。抗CD38抗体の注入の前に、注入を開始する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CD38抗体を1000mLの体積に希釈し、50mL/時の速度で最初の1時間注入する。注入反応がない場合、注入速度を毎時間50mL/時ずつ増加させて、200mL/時の最大速度にしてもよい。患者のバイタルサインは、注入ごとの最初の2時間の間は15(±5)分ごとに記録され、その後、注入の残りの間は

10

20

30

40

50

60分ごとに記録される。患者のバイタルサインを注入終了時に再度記録する。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監視する。経口コルチコステロイド（20mgのメチルプレドニゾン又は等価用量の中間作用型若しくは長時間作用型コルチコステロイド）を、抗CD38抗体の投与後2日間のそれぞれに、注入の翌日から投与する。

【0454】

その後の注入のために、注入前の薬物が投与され、バイタルサインが上記のように記録される。最初の注入の最初の3時間の間にIRRが発生しない場合、500mLの希釈体積を使用することができ、そうでない場合、1000mLの希釈体積を使用すべきである。2回目の注入では、抗CD38抗体注入速度は1回目の注入で使用したものと同一である。3回目の注入以降では、最初の2回の注入で100mL/時以上の最終注入速度の間にIRRがなかった場合、200mL/時の最大速度まで1時間ごとに50mL/時の増加を伴う最初の時間の100mL/時の修正された注入速度を使用することができる。バイタルサインは、上記のように注入中に記録される。経口コルチコステロイドは、上記のように注入後に投与される。IRRが存在しない場合、注入後の観察を上記のように行う。患者が以前の注入においてIRRを経験した場合、患者のバイタルサインを注入後15（±10）分で記録する。

10

【0455】

活性分析

Durie et al. Leukemia. 20 (9): 1467-73 (2006, Durie et al. Leukemia. 29: 2416-7 (2015) 及び Kumar et al. Lancet Oncol. 17: e328-46 (2016) に開示され、表2及び3に記載されるように、国際骨髄腫作業部会統一効果判（IMWG）基準に従って、ORR、DOR、PFS、及びOSに基づいて、単剤としての、又は抗CD38抗体と組み合わせた抗TIGITアンタゴニスト抗体の活性を評価する。MMの場合、ORRは、IMWG基準によって定義されるように、ストリンジェントな完全奏効（sCR）、完全奏効（CR）、非常に良好な部分奏効（VGPR）又は部分奏効（PR）の最良の総合効果を有する患者の割合として定義される。ORRを、スクリーニング中、サイクル1～21のそれぞれの間、及び試験処置の中止時に評価することができる。DORは、患者が応答（sCR、CR、VGPR又はPR）を達成した最初の観察から、最初に記録された進行又は試験中の任意の原因からの死亡の日付（試験薬物の最後の投与後30日以内と定義される）（いずれか先に起こる方）までの時間として定義される。PFSは、登録から疾患進行（IMWG基準による）の最初の発生又は試験中の任意の原因による死亡（試験薬物の最後の投与後30日以内と定義される）までの時間（いずれか先に起こる方）として定義される。

20

30

40

50

【表 2】

表 2 : I M W G 統一応答基準による応答カテゴリー

応答サブカテゴリー	応答基準
全ての応答カテゴリーは、任意の新たな治療を開始する前に任意の時間に行われる 2 つの連続した評価を必要とする。	
s C R	以下に定義する C R がプラス： 免疫組織化学（ ≥ 100 個の形質細胞を計数した後の、それぞれカッパ患者及びラムダ患者についてのカッパ／ラムダ比 $\leq 4 : 1$ 又は $\geq 1 : 2$ ）による正常 F L C 比及び B M 中のクローン細胞の非存在 ^a
C R	血清及び尿の免疫固定、 ^b あらゆる軟部組織形質細胞腫の消失、及び B M 中の $\leq 5\%$ の形質細胞に対する初期モノクローナルタンパク質アイソタイプ（複数可）の証拠なし
V G P R	免疫固定によって検出可能であるが電気泳動では検出不可能な血清及び尿 M タンパク質；又は血清 M タンパク質＋尿 M タンパク質レベル $< 100 \text{ mg} / 24 \text{ 時間}$ の $\geq 90\%$ の減少
P R	$\geq$ 血清 M タンパク質の 50% 減少及び 24 時間 尿中 M タンパク質の $\geq 90\%$ 又は $< 200 \text{ mg} / 24 \text{ 時間}$ への減少。 - 血清及び尿の M タンパク質が測定不能である場合、M タンパク質基準の代わりに、i n v o l v e d F L C レベルと u n i n v o l v e d F L C レベルとの間の差の $\geq 50\%$ の減少が必要である。 - 血清及び尿の M タンパク質が測定不可能であり、血清 F L C アッセイも測定不可能である場合、ベースライン B M 形質細胞パーセンテージが $\geq 30\%$ であるならば、M タンパク質の代わりに形質細胞の $\geq 50\%$ 減少が必要である。 - 上記の基準に加えて、ベースラインで存在する場合、軟部組織形質細胞腫のサイズ（S P D）^c の $\geq 50\%$ の縮小も必要とされる。
M R	血清 M タンパク質の $\geq 25\%$ であるが $\leq 49\%$ の減少及び 24 時間 尿 M タンパク質の $50\% - 89\%$ の減少 上記の基準に加えて、ベースラインで存在する場合、軟部組織形質細胞腫のサイズ（S P D）^c の $25\% - 49\%$ の縮小も必要とされる。
S D	M R、C R、V G P R、P R 又は P D の基準を満たさない

10

20

30

40

50

【表 3】

表 3：I M W G 統一応答基準による疾患の進行及び再発

再発サブカテゴリー	再発基準
P D ^{d、e}	以下のいずれか 1 つにおける最低応答値から $\geq 25\%$ の任意の増加： - 血清 M タンパク質（絶対的増加は $\geq 0.5 \text{ g/dL}$ でなければならない） - 最低 M 成分が $\geq 5 \text{ g/dL}$ である場合、血清 M タンパク質増加 $\geq 1 \text{ g/dL}$ - 尿中 M タンパク質（絶対増加は $\geq 200 \text{ mg/24 時間}$ でなければならない） - 測定可能な血清及び尿中の M タンパク質レベルを有しない患者において：i n v o l v e d F L C レベルと u n i n v o l v e d F L C レベルとの差（絶対増加は $> 10 \text{ mg/dL}$ でなければならない） - 測定可能な血清及び尿中の M タンパク質レベルを有せず、F L C によって測定可能な疾患を有さない患者において：ベースライン状態に関係ない B M 形質細胞の割合（絶対率は $\geq 10\%$ でなければならない）^b - 新たな病変の出現、1 つの病変の S P D の最下点から $\geq 50\%$ の増加、又は短軸で $> 1 \text{ cm}$ の以前の病変の最長直径の $\geq 50\%$ の増加 - これが疾患の唯一の尺度である場合、循環形質細胞（最小 200 細胞/マイクロリットル）の $\geq 50\%$ の増加
臨床的再発	以下のうちの 1 つ以上を必要とする： - 根底にあるクローン形質細胞増殖性障害に関連する疾患及び/又は終末器官機能障害（C R A B 機能）^f の増加の直接的な徴候。これは、進行までの時間又は P F S の計算には使用されないが、本明細書では、任意に報告することができるものとして、又は臨床診療で使用するために列挙される。 - 新しい軟部組織形質細胞腫又は骨病変の発生（骨粗鬆症骨折は進行を構成しない） - 既存の形質細胞腫又は骨病変のサイズの確実な増加。明確な増加は、測定可能な病変の交差直径の積の和によって連続的に測定される 50%（及び $\geq 1 \text{ cm}$）の増加として定義される。 - 高カルシウム血症 $> 11 \text{ mg/dL}$（2.65 mmol/L） - 治療又は他の非骨髄腫関連症状に関連しない $\geq 2 \text{ g/dL}$（1.25 mmol/L）のヘモグロビンの減少 - 骨髄腫に起因する、治療開始時から 2 mg/dL 以上（$177 \mu \text{mol/L}$ 以上）の血清クレアチニン上昇 - 血清パラプロテインに関連する粘度上昇
C R からの再発（試験したエンドポイントが P F S である場合にのみ使用される） ^e	以下のいずれか 1 つ以上： - 免疫固定又は電気泳動による血清又は尿中 M タンパク質の再出現 - B M における $\geq 5\%$ 形質細胞の発生 - 進行の他の徴候の出現（すなわち、新たな形質細胞腫、溶解性骨病変、又は高カルシウム血症）
B M = 骨髄；C R = 完全奏効；C T = コンピュータ断層撮影；F L C = 遊離軽鎖；M タンパク質 = モノクローナルタンパク質；M R = 最小応答；M R I = 磁気共鳴画像法；P D = 進行性疾患；P E T = 陽電子放射断層撮影法；P F S = 無増悪生存期間；P R = 部分奏効；s C R = ストリンジェント完全奏効；S D = 安定疾患；S P D = 直径の積の和；V G P R = 非常に良好な部分奏効。	

10

20

30

40

50

再発サブカテゴリー	再発基準
	a 特に、免疫系のオリゴクローナル再構成に関連することが多い従来のCRを達成した患者の状況では、処置後に種々のMタンパク質が出現することに特に注意すべきである。これらのバンドは、典型的には経時的に消失し、いくつかの研究では、より良好な転帰に関連している。また、モノクローナル抗体を受けている患者におけるIgGκの出現は、治療用抗体と区別されるべきである。
	b 場合によっては、元のMタンパク質軽鎖アイソタイプは依然として免疫固定で検出されるが、付随する重鎖成分は消失している可能性があり、クローンが軽鎖のみを分泌するものに進化した可能性があるため、重鎖成分が検出できないとしても、これはCRとはみなされない。したがって、患者がIgAλ型骨髄腫を有する場合、CRと認定するためには、血清又は尿免疫固定で検出可能なIgAは存在しないはずであり、遊離ラムダがIgAなしで検出される場合、それは異なる重鎖アイソタイプ（IgG、IgM等）を伴わなければならない。Durie et al. <i>Leukemia</i> . 20 (9): 1467-73 (2006) から改変。これは、任意の新たな治療の開始前にいつでも2つの連続した評価を実施することを必要とする (Durie et al. <i>Leukemia</i> . 29: 2416-7 (2015))。
	c 形質細胞腫の測定は、PET/CT若しくはMRIスキャンのCT部分、又は該当する場合は専用のCTスキャンから行うべきである。皮膚病変のみを有する患者については、皮膚病変を定規で測定すべきである。腫瘍サイズの測定はSPDによって決定される。
	d CRを達成すると以前に分類された患者における陽性免疫固定のみでは、進行とはみなされない。CRからの再発の基準は、無病生存率を計算する場合にのみ使用されるべきである。
	e 値が治験責任医師の裁量による偽の結果であると感じられる場合（例えば、可能性のある実験室エラー）、その値は、最低値を決定するときに考慮されない。
	f CRABは、カルシウム上昇、腎不全、貧血、溶解性骨病変を特徴とする。

10

20

30

40

50

【0456】

骨髄生検及び吸引物は、サイクル1、1日目の投与前、研究中の様々な時点で、及びCRの確認時又は疾患進行時に必要とされる。サイクル1の1日目の前にスケジュールされた骨髄試料は、患者の他のスクリーニング手順が完了し、医療モニターによって患者の登録が確認された後に得ることができる。

【0457】

血清免疫固定電気泳動（SIFE）を用いた血清タンパク質電気泳動（SPEP）、SFLC、及び定量的Igレベルを含む骨髄腫特異的試験を、サイクル1の1日目（スクリーニング試料は、サイクル1の1日目の前の28日間に採取された場合、サイクル1の1日目に使用することができる）から開始して、各サイクルの開始時に行うものとする。

【0458】

骨髄腫特異的検査（例えば、Mタンパク質定量のための尿免疫固定及び／又は電気泳動（UIFE）を伴う24時間尿タンパク質電気泳動（UPEP））は、スクリーニング時及び応答を確認するために必要に応じて行うべきである。

【0459】

以下の確証的評価が全ての応答カテゴリー（sCR、CR、VGPR、PR、及び最小応答[MR]）について要求される：

（a）髄外疾患が以前に存在した場合、IMWG基準によるサイズの減少を確認するための二次元測定によるCTスキャン又はMRI

（b）髄外疾患が以前に存在した場合、完全な回復を確認するためのPET-CTスキャン、CTスキャン、又はMRI

（c）スクリーニング時にUPEPを実施しなくても、VGPRを確認するために24時間のUPEP/UIFE（局所的に実施）

【0460】

s C R又はC Rを確認するために、S I F E、S F L C、24時間U P E P／U I F E、並びに骨髓吸引及び生検を実施しなければならない。更に、髄外疾患が以前に存在していた場合、P E T－C Tスキャン、C Tスキャン、又はM R Iを行って完全な回復を確認する。

進行性疾患を確認するために、以下が必要である：

(a) Mタンパク質の上昇によって進行性疾患が疑われる場合、2回の連続サイクルで2回の連続評価でS P E P、U P E P又はS F L C分析を得るべきである。

(b) 新たな骨病変若しくは軟部組織形質細胞腫の発症、又は既存の骨病変若しくは軟部組織形質細胞腫のサイズの増加において進行性疾患が疑われる場合、骨格調査／C Tスキャン／M R Iを取得し、ベースラインイメージングと比較すべきである。

(c) 進行性疾患がM Mのみに起因する高カルシウム血症で疑われる場合、血清カルシウムの局所検査結果レベルは $>11\text{ mg/dL}$ であり、第2の評価で確認されるべきである。

【0461】

スクリーニング時に髄外疾患又は既知の髄外疾患が臨床的に疑われるM M患者は全て、髄外疾患の存在／程度を評価するためにスクリーニング中に画像診断を受けなければならない。これは、胸部、腹部、及び骨盤のC Tスキャン（腎機能が十分である場合、好ましくはI Vコントラストを用いる）、P E T／C T、又は全身M R Iによって行うことができる。髄外疾患を有することが見出された患者は、4サイクル（ ± 7 日）ごとに反復して画像診断（好ましくはスクリーニングで実施されたのと同じモダリティ）を受けるものとする。進行性疾患の臨床的疑いがあるとき、又は応答を確認するためにも画像診断を行うべきである。治験責任医師の評価により、患者がこれらの撮像モダリティに安全に耐えることができず、髄外疾患の解剖学的位置がこれらの代替撮像方法に適合する場合、腹部／肝臓／脾臓の胸部X線又は超音波をC T、P E T／C T、又はM R Iの代わりに使用することができる。

【0462】

スクリーニング時、臨床的に必要であれば骨格調査を完了する。骨格調査は、サイクル1の1日目の28日前までに完了し得る。平膜及びC Tスキャンは両方とも、骨格疾患を評価するための許容可能な画像診断モダリティである。画像診断は、頭蓋骨、長骨、胸部、及び骨盤を含むべきである。形質細胞腫が骨格調査で見られる場合、二次元腫瘍測定値を記録すべきである。P E T／C Tスキャン又は低線量全身C Tがスクリーニングの一部として行われる場合、骨格調査は省略されてもよい。

【0463】

実施例3．非ホジキンリンパ腫を有する患者における抗T I G I Tアンタゴニスト抗体単独又は抗C D 2 0抗体との併用の有効性

非ホジキンリンパ腫（N H L）（例えば、再発性又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（D L B C L）又は濾胞性リンパ腫（F L））を有する患者における、抗C D 2 0抗体（例えば、リツキシマブ）と組み合わせた抗T I G I Tアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗T I G I Tアンタゴニスト抗体（例えば、チラゴルマブ））による処置の有効性及び安全性を評価するために、患者を第I a／I b相非盲検国際多施設試験に登録する。

【0464】

組み入れ／除外基準

上記の実施例1に開示された組み入れ基準及び除外基準に加えて、患者はまた、以下の適格要件を満たさなければならない。

【0465】

患者は、試験処置の最初の投与前21日以内に輸血なしで 9 g/dL 以上の総ヘモグロビンを有しなければならない。D L B C L／F Lの広範囲にわたる骨髓浸潤及び／又は疾患関連血球減少症（例えば、免疫性血小板減少症）のために血液学的機能の基準を満たさない患者は、メディカルモニターとの議論の後及びメディカルモニターの承認の後に研究に

10

20

30

40

50

登録され得る。

【0466】

患者は、血清クレアチニン $\leq$ ULN又は推定クレアチニンCL $\geq$ 50mL／分（計算値又は24時間の尿収集当たり）を有さなければならない。

【0467】

患者は、少なくとも2つの以前の全身処置レジメン（例えば、アントラサイクリンを含む少なくとも1つの事前レジメン、及び抗CD20指向性治療を含む少なくとも1つを含む）の後に再発したか又はそれに応答しなかったことがあり、治療目的又はより高い優先順位の適切な治療法（例えば、標準化学療法、自家SCT）が存在しない、組織学的に実証されたDLBCLの病歴を有していなければならない。

10

【0468】

患者はまた、少なくとも一個の二次元的に測定可能な病変（コンピュータ断層撮影〔CT〕スキャンによるその最大寸法が1.5cm超）を有していなければならない。

【0469】

患者は、最初の試験薬投与前4週間以内に放射線療法による処置を受けていてはならないが、それらが（a）放射線照射野の外側に少なくとも1つの測定可能な病変を有するか、又は（b）以前に照射されたがその後進行した1つの測定可能な病変のみを有する場合、適格である。

【0470】

患者は、CNSリンパ腫の現在又は病歴を有してはならず、又は自己SCTに現在適格であってはならない。患者は、制御されない高カルシウム血症（1.5mmol／L超のイオン化カルシウム若しくは12mg／dL超のCa又は補正血清カルシウム $\geq$ ULN）又はビスホスホネート療法若しくはデノスマブの継続的な使用を必要とする症候性高カルシウム血症を有してはならない。特に骨格事象を予防するためにビスホスホネート療法又はデノスマブを受けており、臨床的に有意な高カルシウム血症の病歴がない患者が適格である。更に、患者は、抗CD20抗体（例えば、リツキシマブ）製剤の成分に対するアレルギー又は過敏症を有してはならない。

20

【0471】

試験処置投薬量及び投与

単一薬剤としての抗TIGITアンタゴニスト抗体

30

処置中、患者は、3週間毎（q3w）（21 $\pm$ 3日）に静脈内注入によって投与される固定用量の600mgの抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗TIGITアンタゴニスト抗体、例えば、チラゴルマブ）を受ける。抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗TIGIT抗体、例えば、チラゴルマブ）を、各21日間の投薬サイクルの1日目に投与する。抗TIGIT抗体の最初の注入の前に、注入を開始する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、本明細書中に開示される抗TIGIT抗体、例えば、チラゴルマブ）の初回注入は、60（ $\pm$ 10）分かけて投与する。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、抗TIGITアンタゴニスト抗体の注入後30（ $\pm$ 10）分でバイタルサインをモニターする。

40

【0472】

抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗TIGIT抗体）の初回注入中に注入関連有害事象が経験されない場合、その後の注入は30（ $\pm$ 10）分にわたって投与することができる。更に、注入後観察期間は、30（ $\pm$ 10）分に短縮することができる。バイタルサインの注入前記録は、抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗TIGIT抗体、例えば、チラゴルマブ）の注入開始前60分以内に記録し続けるものとする。

【0473】

患者が抗TIGITアンタゴニスト抗体（例えば、本明細書中に開示される抗TIGIT

50

抗体、例えば、チラゴルマブ)の任意の注入中に注入関連反応を経験した場合、抗ヒスタミン剤及び／又は解熱剤による前投薬をその後のサイクルのために投与してもよく、患者のバイタルサインを注入後15(±10)分に記録する。

【0474】

抗CD20抗体と組み合わせた抗TIGITアンタゴニスト抗体

処置中、患者は、3週間毎(q3w)(21±3日)に静脈内注入によって投与される固定用量の600mgの抗TIGITアンタゴニスト抗体(例えば、本明細書中に開示される抗TIGIT抗体、例えば、チラゴルマブ)を受ける。抗CD20抗体(例えば、リツキシマブ)を、375mg/m²の用量で毎週(QW)、合計8回の用量で静脈内注入によって投与する。注入量は、スクリーニング時の患者の体表面積に基づいており、試験全体を通して同じままである。肥満患者の経験的用量調整(30以上の肥満度指数として定義される)を実施してもよい。

10

【0475】

抗TIGITアンタゴニスト抗体及び抗CD20抗体を同日に投与する日には、抗TIGITアンタゴニスト抗体を最初に投与すべきである。

【0476】

抗CD20抗体は、完全な緊急蘇生施設がすぐに利用可能な状況で患者に投与されなければならない、患者は常に綿密な監視下に置かれるべきである。患者が腫瘍溶解症候群(例えば、高い腫瘍負荷、高い末梢リンパ球数)のリスクが高い場合、抗CD20抗体の注入を連続する2日間(例えば、1日目に125mg/m²及び2日目に250mg/m²)に分けてもよい。

20

【0477】

投与日に、抗TIGITアンタゴニスト抗体を上記のように投与する。経口アセトアミノフェン(例えば、500mg)及び抗ヒスタミン剤、例えばジフェンヒドラミン塩酸塩(25~50mg)の注入前レジメンを、抗CD20抗体の投与の30~60分前に患者に投与する。追加のグルココルチコイド(例えば、100mgの静脈内プレドニゾン若しくはプレドニゾン、又は同等物)は、研究者の裁量で許容される。抗CD20抗体を50mg/時間の初期速度で注入する。IRR又は過敏反応が起こらない場合、注入速度は、30分ごとに50mg/時の増分で、最大400mg/時まで増加され得る。IRRが発生した場合、注入を減速又は停止し、注入反応薬及び支持療法を投与する。反応が解消したら、速度を50%低下させて注入を再開してもよい。患者のバイタルサインを注入中の15、30、45、及び60分に記録する(±5分のウィンドウは全ての時点で許容される)。注入後、患者を60分間観察し、その間、注入後30(±10)分でバイタルサインをモニタリングする。

30

【0478】

最初の注入後、IVライン又は中心静脈カテーテルを、必要に応じてIV薬を投与するために少なくとも90分間定位置に留めて置かなければならない。90分後に有害事象が発生しない場合、IVラインを取り外すことができ、又は中心静脈カテーテルへのアクセスを中止することができる。

【0479】

その後の注入のために、注入前の薬物が投与され、バイタルサインが上記のように記録される。患者のバイタルサインを、抗CD20抗体の注入前の60分以内に記録する。患者が抗CD20抗体の以前の注入中にIRR又は過敏症を経験した場合、注入は最初の注入のための説明書に従って投与される。患者が以前の注入に十分に忍容性を示した場合(100mg/時以上の最終注入速度の間にグレード2反応がないと定義される)、初期注入速度は100mg/時であり得る。IRRが起こらない場合、注入速度は、30分ごとに100mg/時の増分で、最大400mg/時まで増加され得る。

40

【0480】

IRRが発生した場合、注入を減速又は停止し、注入反応薬及び支持療法を投与する。反応が解消したら、速度を50%低下させて注入を再開してもよい。

50

【0481】

患者が抗CD20抗体の最初の注入又はその後の注入（前投薬なし）にIRRなしで十分に耐えた場合、次の注入及びその後の注入後の観察は30分に短縮され得、そうでない場合、観察期間は60分のままとしなければならない。患者のバイタルサインを注入後15（±10）分で記録することができる。2回目以降の注入後、IVライン又は中心静脈カテーテルを、必要に応じてIV薬を投与するために少なくとも30分間定位置に留めて置かなければならない。30分後に有害事象が発生しない場合、IVラインを取り外すことができ、又は中心静脈カテーテルへのアクセスを中止することができる。

【0482】

活性分析

単剤又は抗CD20抗体と組み合わせた抗TIGITアンタゴニスト抗体の活性を、ORR、DOR、PFS及びOSに基づいて評価する。R/R DLBCL又はR/R FLについて、ORRは、Cheson et al. J. Clin. Oncol. 32（27）：3059－3067（2014）及び表4に記載されるように、ルガーノ分類にしたがって、4週間以上離れた2回の連続したCR又はPRの患者の割合として定義される。ORRを、スクリーニング中、サイクル1～21のそれぞれの間、及び試験処置の中止時に評価することができる。DORは、ルガーノ分類に従って、記録された客観的応答の最初の発生から試験中の疾患進行又は任意の原因による死亡（試験薬物の最後の投与後30日以内と定義される）までの時間（いずれか先に起こる方）として定義される。PFSは、ルガーノ分類に従って、登録から試験中の疾患進行の最初の発生又は任意の原因による死亡（試験薬物の最後の投与後30日以内と定義される）までの時間（いずれか先に起こる方）として定義される。

【0483】

2つの直径で測定可能な最大6つの最大標的リンパ節、結節性塊、又は他のリンパ腫性病変は、患者の全体的な疾患負荷を表す異なる身体領域から識別されるべきであり、関与する場合、縦隔及び後腹膜疾患を含む。ベースラインにおいて、測定可能な結節は、最長直径（LDi）が15mmより大きくなければならない。測定可能な節外疾患は、6つの代表的な測定病変に含まれ得る。ベースラインにおいて、測定可能な節外病変は、10mmLDiより大きくなければならない。

【0484】

他の全ての病変（リンパ節、リンパ節外及び評価可能な疾患を含む）は、非標的病変（例えば、皮膚、GI、骨、脾臓、肝臓、腎臓、胸水又は心膜浸出液、腹水、骨、骨髄）として非測定疾患として追跡されるべきである。

【0485】

病変は分裂することがあり、又は経時的にコンフルエントになることがある。分裂病変の場合、結節の垂直直径（PPD）の個々の積は、分裂病変のPPDを表すために共に合計されるべきであり、このPPDを残りの病変のPPDの合計に加えて、応答を測定する。これらの個別の結節のいずれか又は全てのその後の成長が起こる場合、各個別の結節の最下点を使用して進行を判定する。コンフルエントな病変の場合、コンフルエントな腫瘍のPPDを個々の節のPPDの合計と比較すべきであり、進行性疾患を示すのに必要な個々の結節の合計と比較してコンフルエントな腫瘍のPPDが50%を超えて増加する。LDi及び最小直径（SDi）は、進行を決定するためにもはや必要ではない。

10

20

30

40

50

【表 4】

表 4：悪性リンパ腫のルガーノ応答基準

応答及び部位	P E T－C Tに基づく応答	C Tに基づく応答
完全奏効（％）	完全な代謝応答	完全な放射線学的応答（以下の全て）
リンパ節及びリンパ節外部位	5 P S ^b での残留質量の有無にかかわらず、1、2、又は3 ^a のスコア	標的結節／結節性腫瘍はL D iで1．5 c m以下まで退縮しなければならない 疾患のリンパ節外部位なし
非計測病変	生理学的取り込みが高いか、又は脾臓若しくは骨髄（例えば、化学療法又は骨髄系コロニー刺激因子による）内での活性化を伴うワルダイエル輪又は節外部位では、取り込みが正常な縦隔及び／又は肝臓よりも大きくなり得ることが認識されている。 この状況では、組織が高い生理学的取り込みを有する場合であっても、最初の関与部位での取り込みが周囲の正常組織より大きくない場合、完全な代謝応答が推測され得る。	
器官肥大	適用不可	無
新病変	適用不可	正常に回帰
骨髄	なし	なし
	骨髄におけるF D G集積疾患の証拠なし	形態学的に正常；不確定の場合、I H C陰性
部分奏効	部分代謝応答	部分寛解（以下の全て）
リンパ節及びリンパ節外部位	任意のサイズのベースライン及び残留質量（複数可）と比較して取り込みの減少を伴う4又は5 ^b のスコア その間に、これらの所見は、応答性疾患を示唆する 処置の終了時に、これらの所見は残存疾患を示す	最大6つの標的測定可能ノード及びリンパ節外部位のS P Dの $\geq 50\%$ の減少 病変が小さすぎてC Tで測定できない場合は、デフォルト値として5 m m×5 m mを割り当てる。 見えなくなった場合、0×0 m m > 5 m m×5 m mであるが、通常より小さい節については、実測を用いて計算する
非計測病変	適用不可	なし／正常、退縮、しかし増加なし
器官肥大	適用不可	脾臓は、正常よりも長さが> 50%退縮していなければならない
新病変	なし	なし
骨髄	正常骨髄における取り込みよりも高いが、ベースラインと比較して低下	適用不可

10

20

30

40

50

	した残留取り込み（化学療法からの反応性変化に適合する拡散取り込みが可能であった）。リンパ節応答の状況で骨髄に持続的な限局性変化がある場合、MRI又は生検又はインターバルスキャンによる更なる評価を考慮すべきである。	
応答なし又は安定疾患	代謝応答なし	疾患安定
標的リンパ節／結節性腫瘍、節外病変	処置の中間又は終了時にベースラインからのFDG取り込みに有意な変化がないスコア4又は5 ^b	6個までの主要な測定可能なリンパ節及びリンパ節外部位のSPDのベースラインからの50%未満の減少；進行性疾患の基準が満たされていない
非計測病変	適用不可	進行と一致する増加なし
器官肥大	適用不可	進行と一致する増加なし
新病変	なし	なし
骨髄	ベースラインからの変化なし	適用不可
進行性疾患の進行	進行性代謝疾患	進行性疾患には、以下の少なくとも1つが必要である
個々の標的結節／結節性腫瘍	ベースラインからの取込みの強度の増加を伴うスコア4又は5 ^b 及び／又は	PPDの進行：
節外病変	中間又は処置終了評価でリンパ腫と一致する新たなFDG集積病巣	個々の結節／病変は、以下の場合に異常でなければならない： LDi > 1.5 cm及び PPD最下点から50%以上の増加及び LDi又はSDiの最下点からの増加 2 cm以下の病変については0.5 cm 2 cmを超える病変については1.0 cm 脾腫（13 cm超）の状況では、脾臓の長さは、ベースライン（例えば、15 cmの脾臓は16 cm超まで増加しなければならない）を超えてその以前の増加の程度の50%超増加しなければならない。 以前に脾腫がない場合、ベースラインから少なくとも2 cm増加しなければならない。 新たな又は反復性の脾腫
非測定病変	なし	既存の非測定病変の新規又は明確な進行
新病変	別の病因ではなくリンパ腫と一致する新しいFDG集積病巣（例えば、感染症、炎症）；新たな病変の病因に関して不確実である場合、生検又	以前に回復した病変の再増殖 任意の軸で1.5 cm超の新たな結節

10

20

30

40

50

骨髄	はインターバルスキャンを考慮することができる 新規又は反復性のF D G集積病巣	任意の軸で1. 0 c m超の新たな節外部位；任意の軸で1. 0 c m未満の場合、その存在は明確でなければならない リンパ腫に明白に起因する任意の大きさの評価可能な疾患 新規又は反復性の病変
5 P S = 5 点スケール；C C T = コンピュータ断層撮影；F D G = フルオロデオキシグルコース；I H C = 免疫組織化学；L D i = 病変の最長横径；M R I = 磁気共鳴画像法；P E T = 陽電子放射断層撮影法；P P D = L D i と垂直直径とのクロス積；S D i = L D i に垂直な最短軸；S P D = 複数の病変の垂直直径の積の和。 a 多くの患者において3のスコアは、特に中間スキャン時の場合、標準処置で良好な予後を示す。しかしながら、デエスカレーション（d e - e s c a l a t i o n）が調査されるP E Tを含む試験では、3のスコアを不適切な応答と見なすことが好ましい場合がある（処置不十分を回避するため）。測定された優位な病変：2つの直径で明確に測定可能であるように選択された最大6つの主節、結節性腫瘍、及び節外病変。結節は、好ましくは身体の異なる領域からのものであるべきであり、該当する場合、縦隔及び後腹膜領域を含まなければならない。非結節性病変には、実質臓器（例えば、肝臓、脾臓、腎臓及び肺）、胃腸病変、皮膚病変、又は触診で認められるものが含まれる。非測定病変：測定されたとして選択されなかった任意の疾患；優性疾患及び真に評価可能な疾患は、測定されていないとみなされるべきである。これらの部位には、任意のリンパ節、結節性腫瘍、及び優性若しくは測定可能として選択されていないか、又は測定可能性の要件を満たしていないが依然として異常であると考えられるリンパ節外部位、並びに真に評価可能な疾患（胸水、腹水、骨病変、軟膜疾患、腹部腫瘍、及び確認及びその後の画像化が不可能な他の病変を含む、測定を定量的に追跡することが困難な疾患の疑いのある任意の部位）が含まれる。ワルダイエル輪又は節外部位（例えば、G I 管、肝臓、骨髄）では、F D G 取り込みは、完全な代謝応答を伴って縦隔の場合よりも大きくなり得るが、周囲の正常な生理学的取り込み（例えば、化学療法又は骨髄系成長因子の結果としての骨髄活性化を伴う）よりも高くなつてはならない。 b P E T 5 P S : 1 = バックグラウンドを超える取り込みなし；2 = 縦隔 ≤ 取り込み；3 = 縦隔 > 取り込みであるが ≤ 肝臓；4 = 中程度の > 肝臓への取り込み；5 = 肝臓及び／又は新しい病変よりも著しく高い取り込み；X = リンパ腫に関連する可能性が低い新しい取り込み領域。		

10

20

30

40

50

【0486】

この試験では、F D G 集積リンパ腫を評価し、ベースライン腫瘍量を評価するために、F D G P E T / C T イメージングを実施すべきである。F D G 集積ではないこと又は可変 F D G 取り込みを有することが示されているリンパ腫については、従来のC T スキャンを実施することができる。最初のP E T / C T スキャンの後、P E T / C T スキャンは、地域の保健当局によって必要とされる場合、疾患の関与の領域に限定され得る。

【0487】

C T スキャンは、スライス厚さ ≤ 10 mm の連続的なカットで、標的病変測定値と連続スキャンとの正確で一貫した比較を可能にするのに十分な分解能で実行されるべきである。経口及びI V 造影剤を用いたC T スキャンは、胸部、腹部、及び骨盤スキャンを含むべきであり、臨床的に示される場合、頸部のC T スキャンを含めるべきである。口腔造影剤は、施設の基準に従って省略されてもよい。応答評価のためのC T スキャンは、地域の保健当局によって必要とされる場合にのみ、事前関与の領域に限定され得る。P D が疑われる場合、治験責任医師の裁量で、P E T / C T 又はC T スキャンをいつでも繰り返すことができる。禁忌である患者では、C T スキャンの代わりにM R I スキャンを使用してもよい。

【0488】

造影剤が禁忌である場合（例えば、造影剤アレルギー又は腎機能障害を有する患者において）、試験処置期間中に標的病変の一貫した正確な測定を可能にする限り、造影剤を用いないCT又は組み合わせPET/CTスキャンが許容される。

【0489】

異なる時点（例えば、CTスキャンのための同じ造影プロトコルを用いたPET/CT）にわたって一貫性を確保するために、全ての応答評価に同じ放射線評価様式を使用すべきである。疾患の進行又は再発が疑われるときはいつでも、完全なX線写真評価を実施しなければならない。スクリーニング／処置後の生検を受ける患者については、これらの病変は標的病変として選択されなくてもよい。

10

【0490】

再発の証拠の後及びサイクル1の1日目の前の3ヶ月以内に骨髓検査が行われない限り、形態学的検査のための生検及び吸引物（フロー検査は任意である）の両方を含む骨髓検査が、病期分類目的のスクリーニングにおいて必要とされる。最初の診断時及び研究登録時の両方でDLBCLを有する患者については、スクリーニングPETスキャンを利用して骨髓浸潤を評価することができ、臨床的に示されない限り、骨髓検査は必要とされない（Cheson et al. J. Clin. Oncol. 32（27）：3059－3067（2014））。骨髓がスクリーニングで腫瘍に対して陽性である場合、反復骨髓検査を実施してCRの放射線学的評価を確認する。骨髓評価がベースラインで陰性であり、リンパ腫患者の進行の放射線学的証拠がない場合、再発の証拠を提供するために追加の分析を行うことができる。

20

【0491】

2つ以上の二次元的に測定可能な病変（CTスキャンによる最大寸法が $>1.5\text{ cm}$ ）を有する患者の場合、安全にアクセス可能な腫瘍部位（すなわち、治験責任医師の評価による重大な手技上の合併症〔複数の場合がある〕の許容できないリスクがない）からの腫瘍生検が第1サイクル、1日目の投与の前、サイクル1の15日目とサイクル2の1日目との間；及び疾患進行時に必要である。

【0492】

VIII. 他の実施形態

本明細書に記載の技術のいくつかの実施形態は、以下の番号付き実施形態のいずれかに従って定義することができる。

30

【0493】

1. 血液癌を有する対象を処置するための方法であって、有効量の抗TIGITアンタゴニスト抗体及び有効量の抗CD38抗体を前記対象に投与することを含む方法。

【0494】

2. 前記抗TIGITアンタゴニスト抗体が抗CD38抗体の前に投与される、実施形態1に記載の方法。

【0495】

3. 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CD38抗体の投与後の第2の観察期間を含む、実施形態2に記載の方法。

40

【0496】

4. 前記第1の観察期間及び第2の観察期間がそれぞれ、約30分～約60分の長さである、実施形態3に記載の方法。

【0497】

5. 前記抗CD38抗体を前記抗TIGITアンタゴニスト抗体の前に投与する、実施形態1に記載の方法。

【0498】

6. 前記方法が、前記抗CD38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5に記載の方法。

【0499】

50

7. 前記第1の観察期間及び前記第2の観察期間がそれぞれ、約30分～約60分の長さである、実施形態6に記載の方法。

【0500】

8. 前記抗CD38抗体の投与の前にコルチコステロイドを前記対象に投与することを更に含む、実施形態1～7のいずれか一項に記載の方法。

【0501】

9. 前記抗CD38抗体の投与の前に解熱剤を前記対象に投与することを更に含む、実施形態1～8のいずれか一項に記載の方法。

【0502】

10. 前記抗CD38抗体の投与の前に抗ヒスタミン剤を前記対象に投与することを更に含む、実施形態1～9のいずれか一項に記載の方法。

【0503】

11. 前記抗CD38抗体の投与の前に、コルチコステロイド、解熱剤及び抗ヒスタミン剤を前記対象に投与することを更に含む、実施形態1～10のいずれか一項に記載の方法。

【0504】

12. 前記コルチコステロイドがメチルプレドニゾロンであり、前記解熱剤がアセトアミノフェンであり、及び／又は前記抗ヒスタミン剤がジフェンヒドラミンである、実施形態11に記載の方法。

【0505】

13. 前記方法が、前記抗CD38抗体の投与後2日間のそれぞれの日にコルチコステロイドを前記対象に投与することを含む、実施形態1～12のいずれか一項に記載の方法。

【0506】

14. 前記方法が、前記抗CD38抗体を約16mg/kgの用量で前記対象に投与することを含む、実施形態1～13のいずれか一項に記載の方法。

【0507】

15. 前記抗CD38抗体が抗CD38アンタゴニスト抗体である、実施形態1～14のいずれか一項に記載の方法。

【0508】

16. 前記抗CD38抗体が、以下の相補性決定領域(CDR)を含む、実施形態1～15のいずれか一項に記載の方法：

(a) SFAMS (配列番号20) のアミノ酸配列を含むCDR-H1；

(b) AISGSGGGTY YADSVKG (配列番号21) のアミノ酸配列を含むCDR-H2；

(c) DKILWFGE PVFDY (配列番号22) のアミノ酸配列を含むCDR-H3；

(d) RASQSVSSYL A (配列番号23) のアミノ酸配列を含むCDR-L1；

(e) DASN R A T (配列番号24) のアミノ酸配列を含むCDR-L2；及び

(f) QQRSNW P P T F (配列番号25) のアミノ酸配列を含むCDR-L3。

【0509】

17. 前記抗CD38抗体が、以下の軽鎖可変領域フレームワーク領域(FR)を更に含む、実施形態16に記載の方法：

(a) EIVLTQSPATLSLSPG ERATLS C (配列番号26) のアミノ酸配列を含むFR-L1；

(b) WYQQKPGQAPRL LIY (配列番号27) のアミノ酸配列を含むFR-L2；

(c) GIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYC (配列番号28) のアミノ酸配列を含むFR-L3；及び

(d) GQG T K V E I K (配列番号29) のアミノ酸配列を含むFR-L4。

【0510】

10

20

30

40

50

18. 前記抗CD38抗体が、以下の重鎖可変領域FRを更に含む、実施形態17に記載の方法：

- (a) EVQLLES GGG L V Q P G G S L R L S C A V S G F T F N (配列番号30) のアミノ酸配列を含むFR-H1；
 - (b) WVRQA P G K G L E W V S (配列番号31) のアミノ酸配列を含むFR-H2；
 - (c) RFTISRDN SKNTLYLQMNS LRAEDTAVYFCAK (配列番号32) のアミノ酸配列を含むFR-H3；及び
 - (d) WGQGT L V T V S S (配列番号33) のアミノ酸配列を含むFR-H4。
- 【0511】

10

19. 前記抗CD38抗体が、以下を更に含む、実施形態16～18のいずれか一項に記載の方法：

- (a) EVQLLES GGG L V Q P G G S L R L S C A V S G F T F N S F A M S W V R Q A P G K G L E W V S A I S G S G G G T Y Y A D S V K G RFTISRDN SKNTLYLQMNS LRAEDTAVYFCAKDKILWFGEPVFDYWGQGT L V T V S S (配列番号34) のアミノ酸配列と少なくとも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) EIVLTQSPATLSLSPGERATLS CRASQSVSSYLAWYQ QKPGQAPRL LIYDASN RATG I P A R F S G S G S G T D F T L T I S S L E P E D F A V Y Y C Q Q R S N W P P T F G Q G T K V E I K (配列番号35) のアミノ酸配列と少なくとも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；又は
 - (c) (a)と同様のVHドメイン及び(b)と同様のVLドメイン。
- 【0512】

20

20. 前記抗CD38抗体が、以下を含む、実施形態19に記載の方法：

- (a) 配列番号34のアミノ酸配列を含むVHドメイン；及び
- (b) 配列番号35のアミノ酸配列を含むVLドメイン。

【0513】

21. 前記抗CD38抗体が、モノクローナル抗体である、実施形態1～20のいずれか一項に記載の方法。

30

【0514】

22. 前記抗CD38抗体が、ヒト抗体である、実施形態1～21のいずれか一項に記載の方法。

【0515】

23. 前記抗CD38抗体が完全長抗体である、実施形態1～21のいずれか一項に記載の方法。

【0516】

24. 前記抗CD38抗体が、ダラツムマブである、実施形態1～23のいずれか一項に記載の方法。

【0517】

40

25. 前記抗CD38抗体が、Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、一本鎖可変断片(scFv)、及び(Fab')₂断片からなる群から選択されるCD38に結合する抗体断片である、実施形態1～24のいずれか一項に記載の方法。

【0518】

26. 前記抗CD38抗体がIgGクラス抗体である、実施形態1～25のいずれか一項に記載の方法。

【0519】

27. 前記IgGクラス抗体がIgG1サブクラス抗体である、実施形態26に記載の方法。

【0520】

50

28. 前記抗CD38抗体を前記対象に静脈内投与することを含む、実施形態1～27のいずれか一項に記載の方法。
【0521】
29. 前記血液癌が骨髄腫である、実施形態1～28のいずれか一項に記載の方法。
【0522】
30. 前記骨髄腫が多発性骨髄腫（MM）である、実施形態29に記載の方法。
【0523】
31. 前記MMが、再発性又は難治性のMMである、実施形態30に記載の方法。
【0524】
32. 血液癌を有する対象を処置するための方法であって、有効量の抗TIGITアンタゴニスト抗体及び有効量の抗CD20抗体を前記対象に投与することを含む方法。
【0525】 10
33. 前記抗TIGITアンタゴニスト抗体が抗CD20抗体の前に投与される、実施形態32に記載の方法。
【0526】
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CD20抗体の投与後の第2の観察期間を含む、実施形態32又は33に記載の方法。
【0527】
35. 前記第1の観察期間及び前記第2の観察期間がそれぞれ、約30分～約60分の長さである、実施形態34に記載の方法。
【0528】 20
36. 前記対象が、抗TIGITアンタゴニスト抗体に対する注入関連反応（IRR）を有し、前記方法が、前記対象に、抗TIGITアンタゴニスト抗体のその後の投与の前に、抗ヒスタミン剤及び／又は解熱剤を投与することを更に含む、実施形態32～35のいずれか一項に記載の方法。
【0529】
37. 前記抗CD20抗体の各投与の前に、解熱剤及び抗ヒスタミン剤を前記対象に投与することを更に含む、実施形態32～36のいずれか一項に記載の方法。
【0530】 30
38. 前記解熱剤がアセトアミノフェンであり、前記抗ヒスタミン剤がジフェンヒドラミンである、実施形態37に記載の方法。
【0531】
39. 前記抗CD20抗体の各投与の前にグルココルチコイドを前記対象に投与することを更に含む、実施形態38に記載の方法。
【0532】
40. 前記方法が、前記抗CD20抗体を約375mg/m²の用量で前記対象に投与することを含む、実施形態32～39のいずれか一項に記載の方法。
【0533】
41. 前記抗CD20抗体が抗CD20アンタゴニスト抗体である、実施形態32～40のいずれか一項に記載の方法。
【0534】 40
42. 前記抗CD20アンタゴニスト抗体が、以下のCDRを含む、請求項32～41のいずれか一項に記載の方法：
（a）SYNMH（配列番号36）のアミノ酸配列を含むCDR-H1；
（b）AIYPGN GDTSYNQKFKG（配列番号37）のアミノ酸配列を含むCDR-H2；
（c）STYYGGDWYFNV（配列番号38）のアミノ酸配列を含むCDR-H3；
（d）RASSSVS YIH（配列番号39）のアミノ酸配列を含むCDR-L1；
（e）ATSNLAS（配列番号40）のアミノ酸配列を含むCDR-L2；及び 50

(f) QQWTSNPPT (配列番号 41) のアミノ酸配列を含む CDR-L3。

【0535】

43. 前記抗 CD20 抗体が、以下の軽鎖可変領域 FR を更に含む、実施形態 42 に記載の方法：

(a) QIVLSQSPAILLSASPGGEKVMTTC (配列番号 42) のアミノ酸配列を含む FR-L1；

(b) WFQQKPGSSPKPWIIY (配列番号 43) のアミノ酸配列を含む FR-L2；

(c) GVPVRFSGSGSGTSSYSLTISRVEAEDAATYYC (配列番号 44) のアミノ酸配列を含む FR-L3；及び

(d) FGGGTKEIK (配列番号 45) のアミノ酸配列を含む FR-L4。

【0536】

44. 前記抗 CD20 抗体が、以下の重鎖可変領域 FR を更に含む、実施形態 43 に記載の方法：

(a) QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCCKASGYTFT (配列番号 46) のアミノ酸配列を含む FR-H1；

(b) WVKQTPGRGLEWIG (配列番号 47) のアミノ酸配列を含む FR-H2；

(c) KATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR (配列番号 48) のアミノ酸配列を含む FR-H3；及び

(d) WGAGTTVTVS (配列番号 49) のアミノ酸配列を含む FR-H4。

【0537】

45. 前記抗 CD20 抗体が、以下を更に含む、実施形態 44～44 のいずれか一項に記載の方法：

(a) QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVS (配列番号 50) のアミノ酸配列と少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VH ドメイン；

(b) QIVLSQSPAILLSASPGGEKVMTTCRASSSVSYSYIHWFFQQKPGSSPKPWIIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTKEIK (配列番号 51) のアミノ酸配列と少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VL ドメイン；又は

(c) (a) と同様の VH ドメイン及び (b) と同様の VL ドメイン。

【0538】

46. 前記抗 CD20 抗体が、以下を含む、実施形態 45 に記載の方法：

(a) 配列番号 50 のアミノ酸配列を含む VH ドメイン；及び

(b) 配列番号 51 のアミノ酸配列を含む VL ドメイン。

【0539】

47. 前記抗 CD20 抗体が、モノクローナル抗体である、実施形態 32～46 のいずれか一項に記載の方法。

【0540】

48. 前記抗 CD20 抗体が、キメラ抗体である、実施形態 32～47 のいずれか一項に記載の方法。

【0541】

49. 前記抗 CD20 抗体が完全長抗体である、実施形態 32～48 のいずれか一項に記載の方法。

【0542】

50. 前記抗 CD20 抗体が、リツキシマブである、実施形態 32～49 のいずれか一項

10

20

30

40

50

に記載の方法。

【0543】

51. 前記抗CD20抗体が、Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、一本鎖可変断片(scFv)、及び(Fab')₂断片からなる群から選択されるCD20に結合する抗体断片である、実施形態32～48のいずれか一項に記載の方法。

【0544】

52. 前記抗CD20抗体がIgGクラス抗体である、実施形態32～51のいずれか一項に記載の方法。

【0545】

53. 前記IgGクラス抗体がIgG1サブクラス抗体である、実施形態52に記載の方法。

10

【0546】

54. 前記抗CD20抗体を前記対象に静脈内投与することを含む、実施形態32～53のいずれか一項に記載の方法。

【0547】

55. 前記血液癌がリンパ腫である、実施形態32～54のいずれか一項に記載の方法。

【0548】

56. 前記リンパ腫が非ホジキンリンパ腫(NHL)である、実施形態55に記載の方法。

【0549】

57. 前記NHLが、再発性又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)である、実施形態56に記載の方法。

20

【0550】

58. 前記NHLが、再発性又は難治性の濾胞性リンパ腫(FL)である、実施形態56に記載の方法。

【0551】

59. 血液癌を有する対象を処置するための方法であって、少なくとも9回の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、約30mg～約1200mgの固定用量の抗TIGITアンタゴニスト抗体、及び約8mg/kg～約24mg/kgの用量の抗CD38抗体を前記対象に投与することを含み、

30

(a) 前記抗TIGITアンタゴニスト抗体を3週間ごとに1回投与し、

(b) 前記抗CD38抗体を、投薬サイクル1～3のそれぞれの間に1週間ごとに1回、投薬サイクル4～8のそれぞれの間に3週間ごとに1回、及び投薬サイクル9からは4週間ごとに1回投与する、方法。

【0552】

60. 前記各投薬サイクルの長さが21日間である、実施形態59に記載の方法。

【0553】

61. 前記抗TIGITアンタゴニスト抗体が、各投薬サイクルの1日目又はその前後に投与される、実施形態59又は60に記載の方法。

【0554】

62. 前記抗CD38抗体が、投薬サイクル1～3のそれぞれの1日目、8日目及び15日目又はそれらの前後、投薬サイクル4～8のそれぞれの1日目又はその前後、並びに投薬サイクル9の1日目又はその前後に投与される、実施形態59～61のいずれか一項に記載の方法。

40

【0555】

63. 前記抗TIGITアンタゴニスト抗体及び前記抗CD38抗体の両方が、投薬サイクル1～9のそれぞれの1日目又はその前後に投与される、実施形態59～62のいずれか一項に記載の方法。

【0556】

64. 前記抗TIGITアンタゴニスト抗体を前記抗CD38抗体の前に投与する、実施

50

形態 6 3 に記載の方法。

【 0 5 5 7 】

6 5 . 前記方法が、前記抗 T I G I T 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 C D 3 8 抗体の投与後の第 2 の観察期間を含む、実施形態 6 4 に記載の方法。

【 0 5 5 8 】

6 6 . 前記第 1 の観察期間及び前記第 2 の観察期間がそれぞれ、約 3 0 分～約 6 0 分の長さである、実施形態 6 5 に記載の方法。

【 0 5 5 9 】

6 7 . 前記抗 C D 3 8 抗体を前記抗 T I G I T アンタゴニスト抗体の前に投与する、実施形態 6 3 に記載の方法。

【 0 5 6 0 】

6 8 . 前記方法が、前記抗 C D 3 8 抗体の投与後の第 1 の観察期間及び前記抗 T I G I T 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 6 7 に記載の方法。

【 0 5 6 1 】

6 9 . 前記第 1 の観察期間及び前記第 2 の観察期間がそれぞれ、約 3 0 分～約 6 0 分の長さである、実施形態 6 8 に記載の方法。

【 0 5 6 2 】

7 0 . 前記投薬レジメンが少なくとも 1 2 回の投薬サイクルを含む、実施形態 5 9 ～ 6 9 のいずれか一項に記載の方法。

【 0 5 6 3 】

7 1 . 前記投薬レジメンが少なくとも 1 6 回の投薬サイクルを含む、実施形態 7 0 に記載の方法。

【 0 5 6 4 】

7 2 . 前記抗 C D 3 8 抗体の各投与の前にコルチコステロイドを前記対象に投与することを更に含む、実施形態 5 9 ～ 7 1 のいずれか一項に記載の方法。

【 0 5 6 5 】

7 3 . 前記抗 C D 3 8 抗体の各投与の前に解熱剤を前記対象に投与することを更に含む、実施形態 5 9 ～ 7 2 のいずれか一項に記載の方法。

【 0 5 6 6 】

7 4 . 前記抗 C D 3 8 抗体の各投与の前に抗ヒスタミン剤を前記対象に投与することを更に含む、実施形態 5 9 ～ 7 3 のいずれか一項に記載の方法。

【 0 5 6 7 】

7 5 . 前記抗 C D 3 8 抗体の各投与の前に、コルチコステロイド、解熱剤及び抗ヒスタミン剤を前記前記対象に投与することを更に含む、実施形態 5 9 ～ 7 4 のいずれか一項に記載の方法。

【 0 5 6 8 】

7 6 . 前記コルチコステロイドがメチルプレドニゾロンであり、前記解熱剤がアセトアミノフェンであり、及び／又は前記抗ヒスタミン剤がジフェンヒドラミンである、実施形態 7 2 ～ 7 5 のいずれか一項に記載の方法。

【 0 5 6 9 】

7 7 . 前記方法が、前記抗 C D 3 8 抗体の投与後 2 日間のそれぞれの日にコルチコステロイドを前記対象に投与することを含む、実施形態 5 9 ～ 7 6 のいずれか一項に記載の方法。

【 0 5 7 0 】

7 8 . 前記方法が、前記抗 C D 3 8 抗体を約 1 6 m g / k g の用量で前記対象に投与することを含む、実施形態 5 9 ～ 7 7 のいずれか一項に記載の方法。

【 0 5 7 1 】

7 9 . 前記抗 C D 3 8 抗体が抗 C D 3 8 アンタゴニスト抗体である、実施形態 5 9 ～ 7 8 のいずれか一項に記載の方法。

【 0 5 7 2 】

10

20

30

40

50

80. 前記抗CD38抗体が、以下の相補性決定領域(CDR)を含む、実施形態59～79のいずれか一項に記載の方法：

- (a) SFAMS (配列番号20) のアミノ酸配列を含むCDR-H1；
 - (b) AISGSGGGTTYADSVKG (配列番号21) のアミノ酸配列を含むCDR-H2；
 - (c) DKILWFGEPVFDY (配列番号22) のアミノ酸配列を含むCDR-H3；
 - (d) RASQSVSSYLA (配列番号23) のアミノ酸配列を含むCDR-L1；
 - (e) DASNRAAT (配列番号24) のアミノ酸配列を含むCDR-L2；及び
 - (f) QQRSNWPPTF (配列番号25) のアミノ酸配列を含むCDR-L3。
- 【0573】

81. 前記抗CD38抗体が、以下の軽鎖可変領域フレームワーク領域(FR)を更に含む、実施形態80に記載の方法：

- (a) EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC (配列番号26) のアミノ酸配列を含むFR-L1；
 - (b) WYQQKPGQAPRLLIY (配列番号27) のアミノ酸配列を含むFR-L2；
 - (c) GIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYC (配列番号28) のアミノ酸配列を含むFR-L3；及び
 - (d) GQGGTKVEIK (配列番号29) のアミノ酸配列を含むFR-L4。
- 【0574】

82. 前記抗CD38抗体が、以下の重鎖可変領域FRを更に含む、実施形態81に記載の方法：

- (a) EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFNN (配列番号30) のアミノ酸配列を含むFR-H1；
 - (b) WVRQAPGKGLEWVS (配列番号31) のアミノ酸配列を含むFR-H2；
 - (c) RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAK (配列番号32) のアミノ酸配列を含むFR-H3；及び
 - (d) WGQGTLLVTVSS (配列番号33) のアミノ酸配列を含むFR-H4。
- 【0575】

83. 前記抗CD38抗体が、以下を更に含む、実施形態80～82のいずれか一項に記載の方法：

- (a) EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFNSFAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGGTTYADSVKG RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAKD KILWFGEPVFDYWGQGTLLVTVSS (配列番号34) のアミノ酸配列と少なくとも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) EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQKPGQAPRLLIYDASNRAATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGGTKVEIK (配列番号35) のアミノ酸配列と少なくとも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；又は
 - (c) (a)と同様のVHドメイン及び(b)と同様のVLドメイン。
- 【0576】

84. 前記抗CD38抗体が、以下を含む、実施形態83に記載の方法：

- (a) 配列番号34のアミノ酸配列を含むVHドメイン；及び
- (b) 配列番号35のアミノ酸配列を含むVLドメイン。

【0577】

85. 前記抗CD38抗体が、モノクローナル抗体である、実施形態59～84のいずれ

10

20

30

40

50

か一項に記載の方法。

【0578】

86．前記抗CD38抗体が、ヒト抗体である、実施形態59～85のいずれか一項に記載の方法。

【0579】

87．前記抗CD38抗体が完全長抗体である、実施形態59～86のいずれか一項に記載の方法。

【0580】

88．前記抗CD38抗体が、ダラツムマブである、実施形態59～87のいずれか一項に記載の方法。

【0581】

89．前記抗CD38抗体が、Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、一本鎖可変断片(scFv)、及び(Fab')₂断片からなる群から選択されるCD38に結合する抗体断片である、実施形態59～86のいずれか一項に記載の方法。

【0582】

90．前記抗CD38抗体がIgGクラス抗体である、実施形態59～89のいずれか一項に記載の方法。

【0583】

91．前記IgGクラス抗体がIgG1サブクラス抗体である、実施形態90に記載の方法。

【0584】

92．前記抗CD38抗体を前記対象に静脈内投与することを含む、実施形態59～91のいずれか一項に記載の方法。

【0585】

93．前記血液癌が骨髄腫である、実施形態59～92のいずれか一項に記載の方法。

【0586】

94．前記骨髄腫が多発性骨髄腫(MM)である、実施形態93に記載の方法。

【0587】

95．前記MMが、再発性又は難治性のMMである、実施形態94に記載の方法。

【0588】

96．血液癌を有する対象を処置するための方法であって、少なくとも第1、第2及び第3の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、約30mg～約1200mgの固定用量の抗TIGITアンタゴニスト抗体、及び約250mg/m²～約500mg/m²の用量で抗CD20抗体を前記対象に投与することを含み、

(a) 前記抗TIGITアンタゴニスト抗体を3週間ごとに1回投与し、

(b) 前記抗CD20抗体を1週間ごとに1回投与する、方法。

【0589】

97．実施形態96に記載の方法であって、

(a) 前記投薬レジメンの各投薬サイクルが、単回用量の前記抗TIGITアンタゴニスト抗体を含み、

(b) 前記第1の投薬サイクルが、前記抗CD20抗体の第1の用量(C1D1)、第2の用量(C1D2)及び第3の用量(C1D3)を含み、

(c) 前記第2の投薬サイクルが、前記抗CD20抗体の第1の用量(C2D1)、第2の用量(C2D2)及び第3の用量(C2D3)を含み、

(d) 前記第3の投薬サイクルが、前記抗CD20抗体の少なくとも第1の用量(C3D1)及び第2の用量(C3D2)を含む、方法。

【0590】

98．前記投薬レジメンが合計8用量の前記抗CD20抗体を含む、実施形態96又は97に記載の方法。

【0591】

10

20

30

40

50

99. 前記各投薬サイクルの長さが21日間である、実施形態96～98のいずれか一項に記載の方法。

【0592】

100. 前記方法が、各投薬サイクルの1日目又はその前後に前記抗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96～99のいずれか一項に記載の方法。

【0593】

101. 前記方法が、前記抗CD20抗体のC1D1、C1D2及びC1D3を、前記第1の投薬サイクルのそれぞれ1日目、8日目及び15日目又はそれらの前後に前記対象に投与することを含む、請求項96～100のいずれか一項に記載の方法。

【0594】

102. 前記方法が、前記抗CD20抗体のC2D1、C2D2及びC2D3を前記対象に、それぞれ前記第2の投薬サイクルの1日目、8日目及び15日目又はそれらの前後に投与することを含む、実施形態96～101のいずれか一項に記載の方法。

【0595】

103. 前記方法が、前記抗CD20抗体のC3D1及びC3D2を前記対象に、それぞれ前記第3の投薬サイクルの1日目、8日目及び15日目又はそれらの前後に投与することを含む、実施形態96～102のいずれか一項に記載の方法。

【0596】

104. 前記抗TIGITアンタゴニスト抗体及び前記抗CD20抗体の両方が、投薬サイクル1、2及び3のそれぞれの1日目又はその前後に投与される、実施形態96～103のいずれか一項に記載の方法。

【0597】

105. 前記抗TIGITアンタゴニスト抗体が抗CD20抗体の前に投与される、実施形態104に記載の方法。

【0598】

106. 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CD20抗体の投与後の第2の観察期間を含む、実施形態104又は105に記載の方法。

【0599】

107. 前記第1の観察期間及び前記第2の観察期間がそれぞれ、約30分～約60分の長さである、実施形態106に記載の方法。

【0600】

108. 前記投薬レジメンが少なくとも12回の投薬サイクルを含む、実施形態96～107のいずれか一項に記載の方法。

【0601】

109. 前記投薬レジメンが少なくとも16回の投薬サイクルを含む、実施形態108に記載の方法。

【0602】

110. 前記対象が、抗TIGITアンタゴニスト抗体に対する注入関連反応（IRR）を有し、前記方法が、前記対象に、抗TIGITアンタゴニスト抗体のその後の投与の前に、抗ヒスタミン剤及び／又は解熱剤を投与することを更に含む、実施形態96～109のいずれか一項に記載の方法。

【0603】

111. 前記抗CD20抗体の各投与の前に、解熱剤及び抗ヒスタミン剤を前記対象に投与することを更に含む、実施形態96～110のいずれか一項に記載の方法。

【0604】

112. 前記解熱剤がアセトアミノフェンであり、前記抗ヒスタミン剤がジフェンヒドラミンである、実施形態111に記載の方法。

【0605】

10

20

30

40

50

113. 前記抗CD20抗体の各投与の前にグルココルチコイドを前記対象に投与することを更に含む、実施形態112に記載の方法。

【0606】

114. 前記方法が、前記抗CD20抗体を約375mg/m²の用量で前記対象に投与することを含む、実施形態96～113のいずれか一項に記載の方法。

【0607】

115. 前記抗CD20抗体が抗CD20アンタゴニスト抗体である、実施形態96～114のいずれか一項に記載の方法。

【0608】

116. 前記抗CD20アンタゴニスト抗体が、以下のCDRを含む、実施形態96～115のいずれか一項に記載の方法：

- (a) SYNMH（配列番号36）のアミノ酸配列を含むCDR-H1；
- (b) AIYPGNGDTSYNQKFKG（配列番号37）のアミノ酸配列を含むCDR-H2；
- (c) STYYGGDWYFNV（配列番号38）のアミノ酸配列を含むCDR-H3；
- (d) RASSSVSYIH（配列番号39）のアミノ酸配列を含むCDR-L1；
- (e) ATSNLAS（配列番号40）のアミノ酸配列を含むCDR-L2；及び
- (f) QQWTSNPPT（配列番号41）のアミノ酸配列を含むCDR-L3。

【0609】

117. 前記抗CD20抗体が、以下の軽鎖可変領域FRを更に含む、実施形態116に記載の方法：

- (a) QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCT（配列番号42）のアミノ酸配列を含むFR-L1；
- (b) WFQQKPGSSPKPWIIY（配列番号43）のアミノ酸配列を含むFR-L2；
- (c) GVPVRFSGSGSGTSSYSLTISRVEAEDAATYYC（配列番号44）のアミノ酸配列を含むFR-L3；及び
- (d) FGGGTCKLEIK（配列番号45）のアミノ酸配列を含むFR-L4。

【0610】

118. 前記抗CD20抗体が、以下の重鎖可変領域FRを更に含む、実施形態117に記載の方法：

- (a) QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCCKASGYTF（配列番号46）のアミノ酸配列を含むFR-H1；
- (b) WVKQTTPGRGLEWIG（配列番号47）のアミノ酸配列を含むFR-H2；
- (c) KATLTADKSSSTAYMQLSSSLTSEDSAVYYCAR（配列番号48）のアミノ酸配列を含むFR-H3；及び
- (d) WGAGTTVTVS（配列番号49）のアミノ酸配列を含むFR-H4。

【0611】

119. 前記抗CD20抗体が、以下を更に含む、実施形態116～118のいずれか一項に記載の方法：

- (a) QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVS（配列番号50）のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン；
- (b) QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCTRASSSVSYIHWFFQKPGSSPKPWIIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTCKLEIK（配列番号51）のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメイン；又

10

20

30

40

50

は

(c) (a) と同様の V H ドメイン及び (b) と同様の V L ドメイン。

【0612】

120. 前記抗 C D 2 0 抗体が、以下を含む、実施形態 119 に記載の方法：

(a) 配列番号 50 のアミノ酸配列を含む V H ドメイン；及び

(b) 配列番号 51 のアミノ酸配列を含む V L ドメイン。

【0613】

121. 前記抗 C D 2 0 抗体が、モノクローナル抗体である、実施形態 96 ~ 120 のいずれか一項に記載の方法。

【0614】

122. 前記抗 C D 2 0 抗体が、キメラ抗体である、実施形態 96 ~ 120 のいずれか一項に記載の方法。

【0615】

123. 前記抗 C D 2 0 抗体が完全長抗体である、実施形態 96 ~ 122 のいずれか一項に記載の方法。

【0616】

124. 前記抗 C D 2 0 抗体が、リツキシマブである、実施形態 96 ~ 123 のいずれか一項に記載の方法。

【0617】

125. 前記抗 C D 2 0 抗体が、F a b、F a b'、F a b' - S H、F v、一本鎖可変断片 (s c F v)、及び (F a b')₂ 断片からなる群から選択される C D 2 0 に結合する抗体断片である、実施形態 96 ~ 122 のいずれか一項に記載の方法。

【0618】

126. 前記抗 C D 2 0 抗体が I g G クラス抗体である、実施形態 96 ~ 125 のいずれか一項に記載の方法。

【0619】

127. 前記 I g G クラス抗体が I g G 1 サブクラス抗体である、実施形態 126 に記載の方法。

【0620】

128. 前記抗 C D 2 0 抗体を前記対象に静脈内投与することを含む、実施形態 96 ~ 127 のいずれか一項に記載の方法。

【0621】

129. 前記血液癌がリンパ腫である、実施形態 96 ~ 128 のいずれか一項に記載の方法。

【0622】

130. 前記リンパ腫が非ホジキンリンパ腫 (N H L) である、実施形態 129 に記載の方法。

【0623】

131. 前記 N H L が、再発性又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (D L B C L) である、実施形態 130 に記載の方法。

【0624】

132. 前記 N H L が、再発性又は難治性の濾胞性リンパ腫 (F L) である、実施形態 130 に記載の方法。

【0625】

133. 抗 T I G I T アンタゴニスト抗体を前記対象に約 30 m g ~ 約 600 m g の固定用量で投与することを含む、実施形態 1 ~ 132 のいずれか一項に記載の方法。

【0626】

134. 前記方法が、抗 T I G I T アンタゴニスト抗体を約 600 m g の固定用量で前記対象に投与することを含む、実施形態 133 に記載の方法。

【0627】

10

20

30

40

50

135. 前記抗TIGITアンタゴニスト抗体が、以下のCDRを含む、実施形態1～134のいずれか一項に記載の方法：

- (a) SNSAAWN（配列番号1）のアミノ酸配列を含むCDR-H1；
- (b) KTY YRFKWYSDYAVSVK G（配列番号2）のアミノ酸配列を含むCDR-H2；
- (c) ESTTYDLLAGPF D Y（配列番号3）のアミノ酸配列を含むCDR-H3；
- (d) KSSQTVLYSSNNKKYLA（配列番号4）のアミノ酸配列を含むCDR-L1；
- (e) WASTRES（配列番号5）のアミノ酸配列を含むCDR-L2；及び
- (f) QQYYSTPFT（配列番号6）のアミノ酸配列を含むCDR-L3。

【0628】

136. 前記抗TIGITアンタゴニスト抗体が、以下の軽鎖可変領域FRを更に含む、実施形態1～135に記載の方法：

- (a) DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC（配列番号7）のアミノ酸配列を含むFR-L1；
- (b) WYQQKPGQP PNL LIY（配列番号8）のアミノ酸配列を含むFR-L2；
- (c) GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC（配列番号9）のアミノ酸配列を含むFR-L3；及び
- (d) FGPGTKVEIK（配列番号10）のアミノ酸配列を含むFR-L4。

【0629】

137. 前記抗TIGITアンタゴニスト抗体が、以下の重鎖可変領域FRを更に含む、実施形態136に記載の方法：

- (a) X₁VQLQQSGPGLVKPSQTL SLTCAISGDSVS（配列番号11）のアミノ酸配列を含むFR-H1（配列中、X₁はQ又はEである）；
- (b) WIRQSPSRGLEWLG（配列番号12）のアミノ酸配列を含むFR-H2；
- (c) RITINPDT SKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR（配列番号13）のアミノ酸配列を含むFR-H3；及び
- (d) WGQGT LVT VSS（配列番号14）のアミノ酸配列を含むFR-H4。

【0630】

138. X₁がQである、実施形態137に記載の方法。

【0631】

139. X₁がEである、実施形態137に記載の方法。

【0632】

140. 前記抗TIGITアンタゴニスト抗体が、以下を含む、実施形態135～139のいずれか一項に記載の方法：

- (a) EVQLQQSGPGLVKPSQTL SLTCAISGDSVSSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGKTY YRFKWYSDYAVSVKGRITINPDT SKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTRESTTYDLLAGPF D YWGQGT LVT VSS（配列番号17）若しくはQVQLQQSGPGLVKPSQTL SLTCAISGDSVSSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGKTY YRFKWYSDYAVSVKGRITINPDT SKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTRESTTYDLLAGPF D YWGQGT LVT VSS（配列番号18）のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン；

- (b) DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTVLYSSNNKKYLA WYQQKPGQP PNL LIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPFTFGPGTKVEIK（配列番号19）のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV

10

20

30

40

50

Lドメイン；又は

(c) (a)と同様のVHドメイン及び(b)と同様のVLドメイン。

【0633】

141. 前記抗TIGITアンタゴニスト抗体が、以下を含む、実施形態140に記載の方法：

(a) 配列番号17又は18のアミノ酸配列を含むVHドメイン；及び

(b) 配列番号19のアミノ酸配列を含むVLドメイン。

【0634】

142. 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1～141のいずれか一項に記載の方法。

【0635】

143. 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1～142のいずれか一項に記載の方法。

【0636】

144. 前記抗TIGITアンタゴニスト抗体が完全長抗体である、実施形態1～143のいずれか一項に記載の方法。

【0637】

145. 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1～137及び139～144のいずれか一項に記載の方法。

【0638】

146. 前記抗TIGITアンタゴニストが、Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、一本鎖可変断片(scFv)、及び(Fab')₂断片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1～143のいずれか一項に記載の方法。

【0639】

147. 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1～146のいずれか一項に記載の方法。

【0640】

148. 前記IgGクラス抗体がIgG1サブクラス抗体である、実施形態147に記載の方法。

【0641】

149. 前記抗TIGITアンタゴニスト抗体が静脈内投与される、実施形態1～148のいずれか一項に記載の方法。

【0642】

150. 血液癌を有する対象を処置するための方法であって、有効量のチラゴルマブ及び有効量のダラツムマブを前記対象に投与することを含む方法。

【0643】

151. 前記血液癌が骨髄腫である、実施形態150に記載の方法。

【0644】

152. 前記骨髄腫がMMである、実施形態151に記載の方法。

【0645】

153. 前記MMが、再発性又は難治性のMMである、実施形態152に記載の方法。

【0646】

154. チラゴルマブが600mgの固定用量で投与される、実施形態150～153のいずれか一項に記載の方法。

【0647】

155. ダラツムマブが16mg/kgの用量で投与される、実施形態150～154のいずれか一項に記載の方法。

【0648】

156. 血液癌を有する対象を処置する方法であって、有効量のチラゴルマブ及び有効量のリツキシマブを前記対象に投与することを含む方法。

10

20

30

40

50

【0649】

157. 前記血液癌が骨髄腫である、実施形態156に記載の方法。

【0650】

158. 前記リンパ腫がNHLである、実施形態157に記載の方法。

【0651】

159. 前記NHLが再発性又は難治性のNHLである、実施形態158に記載の方法。

【0652】

160. チラゴルマブが600mgの固定用量で投与される、実施形態156～159のいずれか一項に記載の方法。

【0653】

161. リツキシマブが375mg/m²の用量で投与される、実施形態156～160のいずれか一項に記載の方法。

【0654】

162. リツキシマブが合計8回の用量で投与される、実施形態156～161のいずれか一項に記載の方法。

【0655】

163. 再発性又は難治性のMMを有する対象を処置するための方法であって、前記方法が、少なくとも9回の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、600mgの固定用量のチラゴルマブ及び16mg/kgの用量のダラツムマブを前記対象に投与することを含み、各投薬サイクルの長さは21日間であり、

(a) チラゴルマブは、各投薬サイクルの1日目又はその前後に投与され、

(b) ダラツムマブは、投薬サイクル1～3のそれぞれの1日目、8日目及び15日目、又はそれらの前後、投薬サイクル4～8のそれぞれの間の1日目又はその前後、及び投薬サイクル9の1日目又はその前後からは4週間ごとに1回投与される、方法。

【0656】

164. 再発性又は難治性のNHLを有する対象を処置する方法であって、前記方法が、少なくとも第1、第2及び第3の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、600mgの固定用量のチラゴルマブ及び375mg/m²の用量のリツキシマブを前記対象に投与することを含み、各投薬サイクルの長さは21日間であり、

(a) 各投薬サイクルは、各投薬サイクルの1日目又はその前後に投与される単回用量のチラゴルマブを含み、

(b) 前記第1の投薬サイクルが、第1の用量(C1D1)、第2の用量(C1D2)及び第3の用量(C1D3)のリツキシマブを含み、前記C1D1、前記C1D2及び前記C1D3が、前記第1の投薬サイクルのそれぞれ1日目、8日目及び15日目又はそれらの前後に投与され、

(c) 前記第2の投薬サイクルが、第1の用量(C2D1)、第2の用量(C2D2)及び第3の用量(C2D3)のリツキシマブを更に含み、前記C2D1、前記C2D2及び前記C2D3を、前記第2の投薬サイクルのそれぞれ1日目、8日目及び15日目、又はそれらの前後に投与し、

(d) 前記第3の投薬サイクルが、第1の用量(C3D1)及び第2の用量(C3D2)のリツキシマブを更に含み、前記C3D1及び前記C3D2を、前記第3の投薬サイクルのそれぞれ1日目及び8日目、又はそれらの前後に投与し、前記投薬レジメンが合計8用量のリツキシマブを含む、方法。

【0657】

165. 前記投薬レジメンが少なくとも12回の投薬サイクルを含む、実施形態163又は164に記載の方法。

【0658】

166. 前記投薬レジメンが少なくとも16回の投薬サイクルを含む、実施形態165に記載の方法。

【0659】

10

20

30

40

50

167. 抗TIGITアンタゴニスト抗体、抗CD38抗体、及び実施形態1～31、59～95及び133～149のいずれか一項に記載の方法に従って血液癌を有する対象に抗TIGITアンタゴニスト抗体及び抗CD38抗体を投与するための説明書を含む添付文書を備えた、キット。

【0660】

168. 前記抗TIGITアンタゴニスト抗体がチラゴルマブであり、前記抗CD38抗体がダラツムマブである、実施形態167に記載のキット。

【0661】

169. 抗TIGITアンタゴニスト抗体、抗CD20抗体、及び実施形態32～58及び96～149のいずれか一項に記載の方法に従って血液癌を有する対象に抗TIGITアンタゴニスト抗体及び抗CD20抗体を投与するための説明書を含む添付文書を備えた、キット。

【0662】

170. 前記抗TIGITアンタゴニスト抗体が、チラゴルマブであり、前記抗CD20抗体が、リツキシマブである、実施形態169に記載のキット。

【0663】

171. 再発性又は難治性のMMを有する対象を処置するための方法であって、前記方法が、1回以上の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、600mgの固定用量のチラゴルマブを前記対象に投与することを含み、各投薬サイクルの長さは21日間であり、各投薬サイクルの1日目又はその前後にチラゴルマブを投与する、方法。

【0664】

172. 再発性又は難治性のNHLを有する対象を処置するための方法であって、前記方法が、1回以上の投薬サイクルを含む投薬レジメンで、600mgの固定用量のチラゴルマブを前記対象に投与することを含み、各投薬サイクルの長さは21日間であり、各投薬サイクルの1日目又はその前後にチラゴルマブを投与する、方法。

【0665】

173. チラゴルマブが単剤療法として投与される、実施形態171～172に記載の方法。

【0666】

174. 前記方法が、チラゴルマブの投与後の観察期間を含む、実施形態171～173のいずれか一項に記載の方法。

【0667】

175. 前記観察期間が、約30分～約60分の長さである、実施形態174に記載の方法。

【0668】

176. 前記投薬レジメンが少なくとも12回の投薬サイクルを含む、実施形態171～175のいずれか一項に記載の方法。

【0669】

177. 前記投薬レジメンが少なくとも16回の投薬サイクルを含む、実施形態176に記載の方法。

【0670】

178. 前記対象が、チラゴルマブに対する注入関連反応（IRR）を有し、前記方法が、前記対象に、チラゴルマブのその後の投与の前に、抗ヒスタミン剤及び／又は解熱剤を投与することを更に含む、実施形態171～177のいずれか一項に記載の方法。

【0671】

179. 前記方法が、前記対象にチラゴルマブを静脈内投与することを含む、実施形態171～178のいずれか一項に記載の方法。

【0672】

上述の発明を、理解を明確にする目的で、説明及び実施例によって、ある程度詳細に説明してきたが、説明及び実施例は、本発明の範囲を限定するものと解釈すべきではない。本

10

20

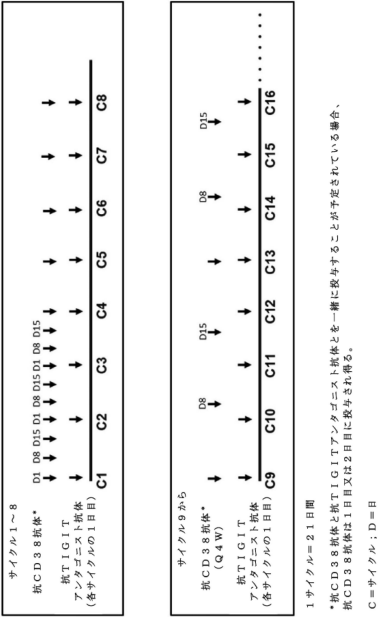
30

40

50

明細書に引用される全ての特許及び科学文献の開示は、参照によりその全体が明示的に組み込まれる。

【図面】
【図 1】



【配列表】
2022521773000001.app

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/020135

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07K16/28 C07K16/30 A61P35/00 A61P35/02 ADD. A61K39/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07K A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, Sequence Search, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Camille Guillerey ET AL: "Brief Report IMMUNOBIOLOGY AND IMMUNOTHERAPY T-cell immunity against multiple myeloma", 18 October 2018 (2018-10-18), XP055700886, Retrieved from the Internet: URL:https://watermark.silverchair.com/blood825265.pdf?token=AQECAHi208BE490oan9kkhW Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAA6Qwgg0gBgkqhK iG9w0BBWaggg0RMIIDjQIBADCCA4YGCSqGSib3DQEH ATAEbglghkgBZQMEAS4wEQQMYvXmZKG1-rbpI26nAg EQgIIDV3DSr5aHE6H01dtE3eNz_V6OG0i80Lsa4cE0 WvrohDVzqFV7yH3nx_TycvqA56y6Sw5YFvg5QoMRR bw6BcRhTlb [retrieved on 2020-06-04] the whole document ----- -/-	1-37, 75-92, 94-97
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 5 June 2020		Date of mailing of the international search report 07/08/2020
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Scheffzyk, Irmgard

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/020135

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2016/187546 A1 (JANSSEN BIOTECH INC [US]; TUFTS MEDICAL CT INC [US]) 24 November 2016 (2016-11-24) the whole document	1-37, 75-92, 94-97
Y	WO 2017/053748 A2 (GENENTECH INC [US]; F HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH]) 30 March 2017 (2017-03-30) the whole document	1-37, 75-92, 94-97
Y	TOMAS JELINEK ET AL: "Update on PD-1/PD-L1 Inhibitors in Multiple Myeloma", FRONTIERS IN IMMUNOLOGY, vol. 9, 1 January 2018 (2018-01-01), pages 2431-2431, XP055701018, CH ISSN: 1664-3224, DOI: 10.3389/fimmu.2018.02431 the whole document	1-37, 75-92, 94-97
Y	Gothberg: "Identification of Tigit on Intra-Tumor T Cells As a New Target for Immune Checkpoint Blockade in Follicular Lymphoma Blood American Society of Hematology", 2 December 2016 (2016-12-02), XP055701092, Retrieved from the Internet: URL:https://ashpublications.org/blood/arti cle/128/22/917/99292/Identification-of-Tig it-on-IntraTumor-T-Cells-As-a [retrieved on 2020-06-04] the whole document	1-37, 75-92, 94-97

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2020/020135

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

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. ☒ forming part of the international application as filed:
- ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- ☐ on paper or in the form of an image file.
- b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
- ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
- ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2020/020135

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

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

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

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

30

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

1-37, 92, 96, 97(completely); 75-91, 94, 95(partially)

40

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ US2020/ 020135

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-37, 92, 96, 97(completely); 75-91, 94, 95(partially)

Method to treat hematologic cancer by administering anti-TIGIT antibody and anti-CD38 antibody

2. claims: 38-74, 93, 98, 99(completely); 75-91, 94, 95(partially)

Method to treat hematologic cancer by administering anti-TIGIT antibody and anti-CD20 antibody

3. claims: 100-108

Method to treat relapsed or refractory MM or NHL by administering tiragolumab

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2020/020135

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2016187546 A1	24-11-2016	AR 106534 A1	24-01-2018
		AU 2016264725 A1	07-12-2017
		BR 112017024877 A2	17-09-2019
		CA 2986594 A1	24-11-2016
		CL 2017002909 A1	20-04-2018
		CN 108136218 A	08-06-2018
		CR 20170526 A	03-04-2018
		EA 201792546 A1	30-04-2018
		EC SP17083788 A	28-02-2018
		EP 3297729 A1	28-03-2018
		GT 201700247 A	21-08-2019
		HK 1253242 A1	14-06-2019
		JP 2018520101 A	26-07-2018
		KR 20180023902 A	07-03-2018
		NI 201700142 A	10-05-2019
		PE 20186712 A1	19-04-2018
		PH 12017502104 A1	07-05-2018
		TW 201740948 A	01-12-2017
		US 2017008966 A1	12-01-2017
		WO 2016187546 A1	24-11-2016
WO 2017053748 A2	30-03-2017	AU 2016325610 A1	01-03-2018
		AU 2019246814 A1	31-10-2019
		BR 112018005862 A2	16-10-2018
		CA 2994858 A1	30-03-2017
		CL 2018000744 A1	06-07-2018
		CN 108290946 A	17-07-2018
		CO 2018004090 A2	30-11-2018
		CR 20180225 A	09-07-2018
		EP 3353210 A2	01-08-2018
		HK 1258058 A1	01-11-2019
		JP 2018532397 A	08-11-2018
		JP 2020074778 A	21-05-2020
		KR 20180053742 A	23-05-2018
		NZ 739750 A	29-11-2019
		PE 20181046 A1	03-07-2018
		PH 12018500608 A1	01-10-2018
		RU 2018114523 A	25-10-2019
		RU 2020120073 A	03-07-2020
		TW 201718644 A	01-06-2017
		US 2017088613 A1	30-03-2017
		US 2018186875 A1	05-07-2018
		US 2019119376 A1	25-04-2019
		WO 2017053748 A2	30-03-2017
		ZA 201800941 B	29-05-2019

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	31/57
A 6 1 K	45/06 (2006.01)	A 6 1 K	45/00
A 6 1 K	31/167 (2006.01)	A 6 1 K	45/06
A 6 1 K	31/135 (2006.01)	A 6 1 K	31/167
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 K	31/135
C 0 7 K	16/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
C 1 2 N	15/13 (2006.01)	C 0 7 K	16/28
C 0 7 K	16/46 (2006.01)	C 1 2 N	15/13
		C 0 7 K	16/46

(32)優先日 平成31年2月27日(2019.2.27)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/835,941

(32)優先日 平成31年4月18日(2019.4.18)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. UNIX

(72)発明者 バティル, 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 9 4 0 8 0 - 4 9 9 0, 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 9 4 0 8 0 - 4 9 9 0, 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 クリングーミラー, カレン リン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 0 - 4 9 9 0, 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 フラナガン, ウィリアム マイケル

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 0 - 4 9 9 0, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー ウェイ 1

F ターム (参考) 4C084 AA19 AA23 MA66 NA14 ZA02 ZA51 ZB26 ZC42 ZC75

4C085 AA14 BB11 BB36 EE03 GG02

4C086 AA01 AA02 DA10 MA02 MA03 MA04 MA66 NA14 ZA02 ZA51 ZB26 ZC42 ZC75

4C206 AA01 AA02 FA05 GA02 GA31 MA02 MA03 MA04 MA86 NA14 ZA02 ZA51 ZB26 ZC42 ZC75

4H045 AA10 AA30 CA40 DA76 EA20 FA74