

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-516262
(P2025-516262A)

(43)公表日 令和7年5月27日(2025.5.27)

(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	D	4 C 0 7 6
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	Z N A	4 C 0 8 4
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	N	4 C 0 8 5
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	U	4 C 0 8 6
A 6 1 K	31/513 (2006.01)	A 6 1 K	45/00		4 C 2 0 6
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求
				(全134頁)	最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-564519(P2024-564519)	(71)出願人	518242226		
(86)(22)出願日	令和5年5月1日(2023.5.1)		アーカス バイオサイエンス インコーポレイティド		
(85)翻訳文提出日	令和6年10月30日(2024.10.30)		アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 5 4 5, ヘイワード, ポイント エデン ウェイ 3 9 2 8		
(86)国際出願番号	PCT/US2023/066451	(74)代理人	100078282		
(87)国際公開番号	WO2023/215719		弁理士 山本 秀策		
(87)国際公開日	令和5年11月9日(2023.11.9)	(74)代理人	100113413		
(31)優先権主張番号	63/337,471		弁理士 森下 夏樹		
(32)優先日	令和4年5月2日(2022.5.2)	(74)代理人	100181674		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 飯田 貴敏		
(31)優先権主張番号	63/427,688	(74)代理人	100181641		
(32)優先日	令和4年11月23日(2022.11.23)		弁理士 石川 大輔		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	230113332		
(31)優先権主張番号	63/433,390				
		最終頁に続く		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 抗 T I G I T 抗体及びその使用

(57)【要約】

本明細書には、T I G I T に結合する抗体を用いたがんの治療及び予防、並びにがんの治療又は予防のための医薬の製造における抗 T I G I T 抗体の使用が記載される。T I G I T に結合する抗体を投与することによって、特定の免疫パラメータを変化させることなく、T I G I T の C D 1 5 5 への結合を遮断する方法も本明細書に記載される。特に、本開示は、がんの治療を必要とするヒト対象に抗 T I G I T 抗体（例えば、ドムバナリマブ）を投与することによってがんを治療することを記載し、抗 T I G I T 抗体は、野生型（WT）I g G 1 と比較して、1 つ以上の F c γ R（例えば、活性化 F c γ R）への結合が低減している。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

がんの治療を必要とするヒト対象におけるがんを治療する方法であって、野生型（WT）ヒト IgG1 と比較して 1 つ以上の活性化ヒト FcγR への結合が低減している抗 TIGIT 抗体を前記対象に投与することを含み、治療は、Fc 対応抗 TIGIT 抗体を含む同様の治療と比較して 1 つ以上の有害事象の低減をもたらす、方法。

【請求項 2】

がんの治療を必要とするヒト対象におけるがんを治療する方法であって、野生型（WT）ヒト IgG1 と比較して 1 つ以上の活性化ヒト FcγR への結合が低減している抗 TIGIT 抗体を前記対象に投与することを含み、前記対象は、Fc 対応抗 TIGIT 抗体での治療と比較して、1 つ以上の有害事象を経験する可能性が減少している、方法。

10

【請求項 3】

前記 Fc 対応抗 TIGIT 抗体は、AB308、BMS-986207、チラゴルマブ、ビボストリマブ、エチグリマブ、オシペリマブ、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327、JS006、ラルザパストグ、及び野生型 IgG1 Fc 領域を含む Fc 対応バージョンのドムバナリマブから選択される、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

標準治療と比較して有害事象の可能性を有意に増加させることなく、がんの治療を必要とするヒト対象におけるがんを治療する方法であって、1 つ以上の追加の療法との組み合わせにおいて、野生型（WT）ヒト IgG1 と比較して、1 つ以上の活性化ヒト FcγR への結合が低減している抗 TIGIT 抗体を、前記対象に投与することを含む、方法。

20

【請求項 5】

抗 TIGIT 抗体でがんを治療されているヒト対象によって経験される 1 つ以上の有害事象を低減する方法であって、野生型（WT）ヒト IgG1 と比較して 1 つ以上の活性化ヒト FcγR への結合が低減している抗 TIGIT 抗体を、前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項 6】

抗 TIGIT 抗体及び追加の免疫療法剤でがんを治療されているヒト対象によって経験される 1 つ以上の有害事象を低減する方法であって、野生型（WT）ヒト IgG1 と比較して 1 つ以上の活性化ヒト FcγR への結合が低減している抗 TIGIT 抗体と、追加の免疫療法剤と、を前記対象に投与することを含む、方法。

30

【請求項 7】

前記免疫療法剤は、イビリマブ、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、セミプリマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、及びジムベレマブから任意選択的に選択されるチェックポイント阻害剤である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記有害事象は、治療関連有害事象、治療下で発生した有害事象、免疫関連有害事象、治療関連免疫関連有害事象、治療中止につながる治療関連有害事象、治療中断につながる治療関連有害事象、治療中止につながる重篤有害事象、治療中断につながる重篤有害事象、重篤有害事象、グレード 3 以上の重篤有害事象、又はグレード 3 以上の治療関連有害事象である、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 9】

前記免疫関連有害事象は、

(i) 皮膚若しくは皮下組織障害、胃腸障害、肝臓胆管系障害、内分泌障害、又は呼吸器、胸部若しくは縦隔障害、

(ii) 皮膚又は皮下組織障害、

(iii) 発疹、口腔粘膜炎、口渇、大腸炎、下痢、肝炎、肺炎、内分泌障害、下垂体炎、甲状腺機能低下、甲状腺機能亢進、副腎不全、糖尿病、又はそれらの組み合わせ、

(iv) 関節炎、肝炎、甲状腺機能低下、甲状腺機能亢進、注入関連反応、斑状丘疹性発

50

疹、肺炎、掻痒、乾癬、発疹、顔の腫れ、又はそれらの組み合わせ、あるいは、

(v) 注入関連反応、斑状丘疹性発疹、掻痒、乾癬、発疹、又はそれらの組み合わせから選択される、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

抗 T I G I T 抗体でがんを治療されているヒト対象によって経験される 1 つ以上の用量低減、一時的治療中断、又は治療中止を低減する方法であって、野生型 (W T) ヒト I g G 1 と比較して 1 つ以上の活性化ヒト F c γ R への結合が低減している抗 T I G I T 抗体を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項 11】

抗 T I G I T 抗体及び追加の免疫療法剤でがんを治療されているヒト対象によって経験される 1 つ以上の用量低減、一時的治療中断、又は治療中止を低減する方法であって、野生型 (W T) ヒト I g G 1 と比較して 1 つ以上の活性化ヒト F c γ R への結合が低減している抗 T I G I T 抗体を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項 12】

前記免疫療法剤は、イピリマブ、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、セミプリマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、及びジムベレマブから任意選択的に選択されるチェックポイント阻害剤である、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記方法は、F c 対応抗 T I G I T 抗体を含む同様の治療と比較して、1 つ以上の免疫関連有害事象の低減を更に含む、請求項 10 ～ 12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

前記免疫関連有害事象は、

(i) 皮膚若しくは皮下組織障害、胃腸障害、肝臓胆管系障害、内分泌障害、又は呼吸器、胸部若しくは縦隔障害、

(i i) 皮膚又は皮下組織障害、

(i i i) 発疹、口腔粘膜炎、口渴、大腸炎、下痢、肝炎、肺炎、内分泌障害、下垂体炎、甲状腺機能低下、甲状腺機能亢進、副腎不全、糖尿病、又はそれらの組み合わせ、

(i v) 関節炎、肝炎、甲状腺機能低下、甲状腺機能亢進、注入関連反応、斑状丘疹性発疹、肺炎、掻痒、乾癬、発疹、顔の腫れ、又はそれらの組み合わせ、あるいは、

(v) 注入関連反応、斑状丘疹性発疹、掻痒、乾癬、発疹、又はそれらの組み合わせから選択される、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

投与は、1 つ以上の投与サイクルを含む、請求項 1 ～ 14 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

投与サイクルは、2 週間に 1 回、3 週間に 1 回、又は 4 週間に 1 回、前記対象に前記抗 T I G I T 抗体を投与することを含む、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

前記抗 T I G I T 抗体は、約 5 m g / k g、約 10 m g / k g、約 15 m g / k g、約 20 m g / k g、又は約 25 m g / k g の用量で前記対象に投与される、請求項 1 ～ 16 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

前記抗 T I G I T 抗体は、約 500 m g ～ 約 2000 m g、約 600 m g ～ 約 800 m g、約 900 m g ～ 約 1200 m g、約 1200 m g ～ 約 1600 m g、又は約 1200 m g ～ 約 1500 m g の用量で前記対象に投与される、請求項 1 ～ 16 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

投与サイクルは、約 1200 m g の用量で 3 週間に 1 回又は約 1600 m g の用量で 4 週間に 1 回、前記対象に前記抗 T I G I T 抗体を投与することを含む、請求項 15 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 20】

1つ以上の追加の治療薬の投与を更に含み、前記1つ以上の追加の治療薬は、任意選択的に、免疫療法剤、化学療法剤、化学療法レジメン、又はそれらの組み合わせである、請求項1～19のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 21】

前記免疫療法剤は、

任意選択的に、イピリマブ、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、セミプリマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、及びジムベレマブから選択されるチェックポイント阻害剤、あるいは、

任意選択的に、 $A_{2a}R$ アンタゴニスト、 $A_{2b}R$ アンタゴニスト、 $A_{2a}R$ 及び $A_{2b}R$ アンタゴニスト、CD73阻害剤、並びにCD39阻害剤から選択される、ATP-アデノシン軸標的化剤である、請求項20に記載の方法。

10

【請求項 22】

前記化学療法レジメンは、フルオロピリミジン含有化学療法又は白金含有化学療法である、請求項20に記載の方法。

【請求項 23】

前記フルオロピリミジン含有化学療法は、フルオロウラシルであり、前記白金含有化学療法は、カルボプラチン、シスプラチン、又はオキサリプラチンである、請求項22に記載の方法。

【請求項 24】

前記化学療法レジメンは、FOLFOX、CAPOX、シスプラチン及びペメトレキセド、カルボプラチン及びペメトレキセド、カルボプラチン及びパクリタキセル、又はカルボプラチン及びnab-パクリタキセルである、請求項22に記載の方法。

20

【請求項 25】

1つ以上の活性化ヒトFcγRへの結合が低減している前記抗TIGIT抗体は、1つ以上の活性化ヒトFcγRに結合する能力が低減しているヒトIgG4又はヒトIgG1である、請求項1～24のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 26】

1つ以上の活性化ヒトFcγRへの結合が低減している前記抗TIGITは、1つ以上の活性化ヒトFcγRに結合しない、請求項1～25のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 27】

前記抗TIGIT抗体は、配列番号2のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、配列番号3のアミノ酸配列を含む重鎖CDR2、配列番号4のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3、配列番号5のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、配列番号6のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2、及び配列番号7のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を含む、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TIGIT抗体は、配列番号8又は10と少なくとも90%の配列同一性を有する重鎖可変領域及び配列番号9又は11と少なくとも90%の配列同一性を有する軽鎖可変領域を含む、請求項1～27のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 29】

前記抗TIGIT抗体は、配列番号12と少なくとも90%の配列同一性を有する重鎖及び配列番号13と少なくとも90%の配列同一性を有する軽鎖を含む、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TIGIT抗体は、ドムバナリマブと同じTIGITのエピトープに結合するか、又は前記抗TIGIT抗体は、ヒトTIGITへのドムバナリマブの結合を少なくとも50%競合的に阻害する、請求項1～29のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 31】

前記がんは、固形腫瘍であり、任意選択的に、前記腫瘍は、局所進行性及び／又は切除

50

不能な腫瘍、転移性腫瘍、再発性腫瘍、治療にもはや応答しない腫瘍であり、任意選択的に、前記治療は、標準治療、チェックポイント阻害剤、PD-1アンタゴニスト、又はPD-L1アンタゴニストである腫瘍、又はそれらの任意の組み合わせである、請求項1～30のいずれか一項に記載の方法。

【請求項32】

前記がんは、肺がん、泌尿生殖器がん、又は胃腸がんである、請求項31に記載の方法。

【請求項33】

前記がんは、肺がんである、請求項32に記載の方法。

【請求項34】

前記肺がんは、非小細胞肺がん（NSCLC）であり、任意選択的に、前記がんは、（i）局所進行性、切除不能、局所進行性切除不能、若しくは転移性であり、（ii）治療にもはや応答せず、任意選択的に、前記治療は、標準治療、チェックポイント阻害剤、PD-1アンタゴニスト、若しくはPD-L1アンタゴニストであり、又は（iii）（i）及び（ii）の組み合わせである、請求項33に記載の方法。

【請求項35】

前記肺がんは、扁平上皮又は非扁平上皮の切除不能な局所進行性疾患又は転移性疾患である、請求項34に記載の方法。

【請求項36】

前記対象は、チェックポイント阻害剤未経験である、請求項33～35のいずれか一項に記載の方法。

【請求項37】

前記対象は、チェックポイント阻害剤を経験している、請求項33～35のいずれか一項に記載の方法。

【請求項38】

前記がんは、胃腸がんである、請求項32に記載の方法。

【請求項39】

前記胃腸がんは、食道がん、胃がん、結腸直腸がん、膵臓がん、又は肝臓がんであり、任意選択的に、前記がんは、（i）局所進行性、切除不能、局所進行性切除不能、若しくは転移性であり、及び／又は（ii）標準治療、チェックポイント阻害剤、PD-1アンタゴニスト、若しくはPD-L1アンタゴニストなどの治療にもはや応答しない、請求項38に記載の方法。

【請求項40】

前記胃腸がんは、食道がん又は胃がんであり、任意選択的に、前記がんは、（i）局所進行性、切除不能、局所進行性切除不能、若しくは転移性であり、及び／又は（ii）標準治療などの治療にもはや応答しない、請求項39に記載の方法。

【請求項41】

前記胃腸がんは、食道腺がん、食道扁平上皮がん、胃食道接合部腺がん、又は胃腺がんであり、任意選択的に、前記がんは、（i）局所進行性、切除不能、局所進行性切除不能、若しくは転移性であり、及び／又は（ii）標準治療などの治療にもはや応答しない、請求項40に記載の方法。

【請求項42】

前記がんは、NSCLC、頭頸部扁平上皮がん（HNSCC）、腎細胞がん（RCC）、乳がん、結腸直腸がん（CRC）、黒色腫、膀胱がん、卵巣がん、子宮内膜がん、メルケル細胞、又は胃食道がんである、請求項41に記載の方法。

【請求項43】

前記がんのPD-L1発現は、臨床的に検証されたPD-L1 IHCアッセイ又はFDA承認試験によって測定される場合、TPS 50%以上である、請求項1～42のいずれか一項に記載の方法。

【請求項44】

10

20

30

40

50

前記PD-L1は、臨床的に検証されたPD-L1 IHCアッセイ又はFDA承認試験によって測定される場合、TPS 50%未満に対応する、請求項1～42のいずれか一項に記載の方法。

【請求項45】

前記がんのPD-L1発現は、臨床的に検証されたPD-L1 IHCアッセイ又はFDA承認試験によって測定される場合、約1～10%、約10%～20%、約20～30%、約30～40%、約40～49%、約1～49%、約1～25%、又は約25～49%である、請求項44に記載の方法。

【請求項46】

前記がんのPD-L1発現は、臨床的に検証されたPD-L1 IHCアッセイ又はFDA承認試験によって測定される場合、1%未満である、請求項44に記載の方法。

10

【請求項47】

前記がんは、腫瘍変異負荷－高（TMB－H；FDA承認試験によって測定される場合、10変異／メガベース（mut／Mb）以上である、請求項1～46のいずれか一項に記載の方法。

【請求項48】

前記がんは、TMB－Hではない、請求項1～46のいずれか一項に記載の方法。

【請求項49】

前記がんは、ALK、EGFR、ROS、BRAF、若しくはNTRKにおける作用可能な発がん性変異を有さず、並びに／又は野生型ALK、EGFR、ROS、BRAF、及び／若しくはNTRKを有する、請求項1～48のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項50】

前記がんは、CD73、DNAM-1、PVR、TIGIT、及びCD8-Ki67から選択される1つ以上のバイオマーカーを発現又は過剰発現する、請求項1～49のいずれか一項に記載の方法。

【請求項51】

野生型（WT）ヒトIgG1と比較して1つ以上の活性化ヒトFcγRへの結合が低減している前記抗TIGIT抗体は、ドムバナリマブであり、前記対象はまた、治療有効量のPD-1アンタゴニスト又はPD-L1アンタゴニストが投与される、請求項1、2、3、5、又は10のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項52】

野生型（WT）ヒトIgG1と比較して1つ以上の活性化ヒトFcγRへの結合が低減している前記抗TIGIT抗体は、ドムバナリマブであり、追加の剤は、PD-1アンタゴニスト又はPD-L1アンタゴニストである、請求項4、6、又は11のいずれか一項に記載の方法。

【請求項53】

前記がんは、局所進行性、転移性、若しくは切除不能な非小細胞肺癌（NSCLC）、又は局所進行性かつ切除不能なNSCLCであり、任意選択的に、ドムバナリマブは、約1200mgの用量で3週間に1回、又は約1600mgの用量で4週間に1回、投与される、請求項51又は52に記載の方法。

40

【請求項54】

前記がんは、転移性NSCLCであり、ドムバナリマブ及び前記PD-1アンタゴニスト又はPD-L1アンタゴニストは、第一選択治療として化学療法剤又は化学療法レジメンとの組み合わせにおいて投与される、請求項53に記載の方法。

【請求項55】

前記がんは、

転移性非扁平上皮NSCLCであり、ドムバナリマブ及び前記PD-1アンタゴニスト又はPD-L1アンタゴニストは、化学療法レジメンとの組み合わせにおいて投与され、任意選択的に、前記化学療法レジメンは、ペメトレキセド及び白金含有化学療法であり、あるいは、

50

転移性扁平上皮NSCLCであり、ドムバナリマブ及び前記PD-1アンタゴニスト又はPD-L1アンタゴニストは、化学療法レジメンとの組み合わせにおいて投与され、任意選択的に、前記化学療法レジメンは、タキサン及び白金含有化学療法である、請求項54に記載の方法。

【請求項56】

前記がんは、局所進行性又は転移性NSCLCであり、ドムバナリマブ及び前記PD-1アンタゴニスト又はPD-L1アンタゴニストは、追加の治療薬なしで第一選択治療として投与される、請求項53に記載の方法。

【請求項57】

前記がんは、局所進行性又は転移性NSCLCであり、ドムバナリマブ及び前記PD-1アンタゴニスト又はPD-L1アンタゴニストは、第一選択治療として、A_{2a}R及び／若しくはA_{2b}Rアンタゴニスト又はCD73阻害剤との組み合わせにおいて投与される、請求項53に記載の方法。

【請求項58】

前記がんは、転移性NSCLCであり、ドムバナリマブ及び前記PD-1アンタゴニスト又はPD-L1アンタゴニストは、第二選択又はそれ以上の治療として、任意選択的に、1つ以上の追加の治療薬との組み合わせにおいて投与される、請求項53に記載の方法。

【請求項59】

前記対象は、白金含有化学療法、チェックポイント阻害剤、又は標的療法での治療中又は治療後に疾患の進行を有し、任意選択的に、前記チェックポイント阻害剤は、PD-1アンタゴニスト又はPD-L1アンタゴニストであり、任意選択的に、前記標的療法は、チロシンキナーゼ阻害剤である、請求項58に記載の方法。

【請求項60】

ドムバナリマブ及び前記PD-1アンタゴニスト又はPD-L1アンタゴニストは、追加の治療薬なしで投与される、請求項58又は59に記載の方法。

【請求項61】

前記対象は、ドムバナリマブ及び前記PD-1アンタゴニスト又はPD-L1アンタゴニストとの組み合わせにおいて追加の治療薬が投与され、任意選択的に、各追加の治療薬は、A_{2a}Rアンタゴニスト、A_{2b}Rアンタゴニスト、A_{2a}R／A_{2b}Rアンタゴニスト、CD73阻害剤、化学療法剤、又は化学療法レジメンから選択される、請求項58又は59に記載の方法。

【請求項62】

前記がんは、局所進行性、切除不能NSCLCであり、前記対象の疾患は、化学放射線治療の後に進行しておらず、任意選択的に、ドムバナリマブ及び前記PD-1アンタゴニスト又はPD-L1アンタゴニストは、追加の治療薬なしで投与される、請求項53に記載の方法。

【請求項63】

前記がんは、ステージIB、ステージII、又はステージIIIのNSCLCであり、ドムバナリマブ及び前記PD-1アンタゴニスト又はPD-L1アンタゴニストは、完全外科的切除後にアジュバント治療として投与され、任意選択的に、ドムバナリマブは、約1200mgの用量で3週間に1回又は約1600mgの用量で4週間に1回投与される、請求項51又は52に記載の方法。

【請求項64】

前記がんは、切除可能なNSCLCであり、ドムバナリマブ及び前記PD-1アンタゴニスト又はPD-L1アンタゴニストは、白金含有化学療法を含む化学療法レジメンとの組み合わせにおいて、ネオアジュバント環境で投与される、請求項51又は52に記載の方法。

【請求項65】

前記がんは、上皮成長因子（EGFR）又は未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）に作用

10

20

30

40

50

可能な発がん性変異を有さないものであり、及び／又は臨床的に検証されたPD-L1 IHCアッセイ又はFDA承認試験によって測定される場合、前記がんのPD-L1発現は、1%以上、5%以上、10%以上、又は50%以上である、請求項53～64のいずれか一項に記載の方法。

【請求項66】

前記がんは、食道、胃食道接合部（GEJ）又は胃腺がん（GA）であり、任意選択的に、ドムバナリマブは、約1200mgの用量で3週間に1回、又は約1600mgの用量で4週間に1回投与される、請求項51又は52に記載の方法。

【請求項67】

前記食道、GEJ、又はGAがんは、局所進行性切除不能又は転移性であり、ドムバナリマブ及び前記PD-1アンタゴニスト又はPD-L1アンタゴニストは、第一選択治療として化学療法剤又は化学療法レジメンとの組み合わせにおいて投与される、請求項66に記載の方法。

【請求項68】

ドムバナリマブ及び前記PD-1アンタゴニスト又はPD-L1アンタゴニストは、フルオロピリミジン含有及び白金含有化学療法を含む化学療法レジメンとの組み合わせにおいて投与される、請求項67に記載の方法。

【請求項69】

前記食道、GEJ、又はGAがんは、局所進行性、局所進行性切除不能又は転移性であり、ドムバナリマブ及び前記PD-1アンタゴニスト又はPD-L1アンタゴニストは、第二選択又はそれ以上の治療として、任意選択的に、追加の治療薬なしで投与される、請求項66に記載の方法。

【請求項70】

前記対象は、白金含有化学療法、フルオロピリミジン含有化学療法、チェックポイント阻害剤、標的化剤、又はそれらの任意の組み合わせを含む第一選択又はそれ以上の療法中又は療法後に疾患の進行を有し、任意選択的に、前記チェックポイント阻害剤は、PD-1アンタゴニスト又はPD-L1アンタゴニストであり、任意選択的に、前記標的化剤は、HER2/neu標的療法である、請求項69に記載の方法。

【請求項71】

前記対象は、残存病変を有する完全に切除された食道又はGEJがんを有し、ネオアジュバント化学放射線療法を受けている、請求項66に記載の方法。

【請求項72】

前記がんのPD-L1発現は、臨床的に検証されたPD-L1 IHCアッセイ又はFDA承認試験によって測定される場合、1%以上、5%以上、10%以上、又は50%以上である、請求項66～71のいずれか一項に記載の方法。

【請求項73】

治療は、腫瘍サイズの減少、腫瘍数の減少、転移の減少、安定、部分奏効、完全奏効、又はそれらの組み合わせをもたらす、請求項1～72のいずれか一項に記載の方法。

【請求項74】

前記治療は、プラセボ又は標準治療と比較して、全生存期間、無増悪生存期間、疾患制御率、全奏効率、又はそれらの組み合わせの改善をもたらす、請求項1～73のいずれか一項に記載の方法。

【請求項75】

前記治療は、プラセボ又は標準治療と比較して、無増悪期間の延長、無病生存期間の延長、奏効期間の延長、臨床的利益期間の延長、治療失敗までの期間の延長、又はそれらの任意の組み合わせをもたらす、請求項1～74のいずれか一項に記載の方法。

【請求項76】

野生型（WT）ヒトIgG1と比較して1つ以上の活性化ヒトFcγRへの結合が低減している前記抗TIGIT抗体は、約10mg/mL～約100mg/mLの抗体又は約20mg/mL～約60mg/mLの抗体、約15～約30mMのヒスチジン／ヒスチジ

10

20

30

40

50

ン-Ｃｌを含有する緩衝液、スクロース、デキストロース、トレハロース、ソルビトール、及びマンニトールからなる群から選択される約５％～約１０％（重量／体積）の賦形剤、約０ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬのＮａＣｌ、並びに約０．０５ｍｇ／ｍＬ～約０．６ｍｇ／ｍＬのポリソルベート８０を含む水溶液として希釈のために製剤化される、請求項１～７５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】

【０００１】

関連出願の相互参照

本出願は、米国特許法第１１９条（ｅ）の下で、２０２２年５月２日に出願された米国特許仮出願第６３／３３７，４７１号、２０２２年１１月２３日に出願された米国特許仮出願第６３／４２７，６８８号、及び２０２２年１２月１６日に出願された米国特許仮出願第６３／４３３，３９０号の利益を主張するものであり、これらは各々、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０００２】

本明細書には、ＴＩＧＩＴに結合する抗体を用いたがんの治療及び予防、並びにがんの治療又は予防のための医薬の製造における抗ＴＩＧＩＴ抗体（例えば、ドムバナリマブ）の使用が記載される。ＴＩＧＩＴに結合する抗体（例えば、ドムバナリマブ）を投与することによって、特定の免疫パラメータを変化させることなく、ＴＩＧＩＴのＣＤ１５５への結合を遮断する方法も本明細書に記載される。

【背景技術】

【０００３】

以下の説明は、読者が本開示を理解するのに助けるために提供され、それに対する先行技術を説明又は構成することを認めるものではない。

【０００４】

抗原特異的免疫応答は、複数層の正及び負の調節因子によって制御される複雑で、しばしば予測不可能な生物学的プロセスである。Ｔ細胞は、抗原提示細胞上の主要組織適合遺伝子複合体（ＭＨＣ）分子によって提示されるそれらの同族ペプチド抗原の認識によって、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）を介して最初に刺激される。最適なＴ細胞活性化は、ＣＤ２８などの共刺激分子によって提供される「第２のシグナル」を必要とする。免疫応答は更に、ＴＮＦ受容体スーパーファミリーに属するＯＸ４０、ＧＩＴＲ、及び４－１ＢＢなどの共刺激分子によって正に調節され、ＰＤ－１及びＣＴＬＡ－４などのチェックポイント分子によって負に調節される。チェックポイント分子の機能は、体内の免疫系の望ましくない過剰反応を防止することである。しかしながら、それらはまた、がん及び感染症に対して効果的に戦う免疫系の能力を制限する。アンタゴニストモノクローナルＩｇＧ抗体によるＰＤ－１又はＣＴＬＡ－４の機能の遮断は、ヒトにおけるがんの免疫療法に有効であることが報告されている（総説については、Pardoll, Nat. Rev. Cancer, 12:252-264, 2012; Mahoney et al., Nat. Rev. Drug Discov. 14:561-584, 2015; Shin et al., Curr. Opin. Immunol. 33:23-35, 2015; Marquez-Rodas et al. Ann. Transl. Med. 3:267, 2015 参照）。

【０００５】

他のチェックポイント分子、例えば、ＴＩＭ－３、ＬＡＧ－３、ＴＩＧＩＴ、ＢＴＬＡ、及びＶＩＳＴＡが報告されている（Mercier et al., Front. Immunol. 6:418, 2015）。ＴＩＧＩＴ（Ｉｇ及びＩＴＩＭドメインを有するＴ細胞免疫受容体）は、細胞質側末端において免疫受容体チロシン系阻害モチーフ（ＩＴＩＭ）を有する免疫グロブリンスーパーファミリーのメンバーであり、活性化Ｔ細胞、及びナチュラルキラー（ＮＫ）細胞のサブセット上に発現される（Yu et al., Nat. Immunol. 10:48-57, 2009）。ＴＩＧＩＴは、ＣＤ１５５（Ｐ

VR及びnectin-5とも呼ばれる)、CD112(PVRL2及びネクチン-2とも呼ばれる)、及びおそらくCD113(PVRL3及びネクチン-3とも呼ばれる)と相互作用することが知られている(Mercier et al., 上記; Martin et al., Nat. Rev. Immunol. 15:243-254, 2015)。TIGITと、抗原提示細胞上で発現される高親和性リガンドCD155との結合は、T細胞及びNK細胞の機能を抑制することが報告されている(Mercier et al., 上記; Jallier et al., J. Immunol. 186:1338-1342, 2011; Stanitsky et al., Eur. J. Immunol. 43:2138-2150, 2013; Li et al., J. Biol. Chem. 289:17647-17657, 2014; Zhang et al. Cancer Immunol. Immunother. Epub on Feb. 3, 2016)。TIGITはまた、樹状細胞によるサイトカイン産生を調節することによって間接的にT細胞を阻害することが報告されている(Yu et al., 上記)。

10

【0006】

腫瘍は、高度に抑制性の微小環境を構成し、そこでは、浸潤T細胞が疲弊され得、NK細胞が、免疫応答を回避するために、PD-1及びTIGITなどのチェックポイント分子によってサイレンシングされる(Johnston et al., Cancer Cell. 26:926-937, 2014; Chauvin et al., J. Clin. Invest. 125:2046-2058, 2015; Inozume et al., J. Invest. Dermatol. Epub on Oct. 12, 2015)。CD8+T細胞上でのTIGITの高レベルの発現は、AML対象の不良な臨床転帰と相関することが報告されている(Kong et al., Clin. Cancer Res. Epub on Jan. 13, 2016)。AML対象由来の疲弊したTIGIT+CD8+T細胞の機能的欠損は、TIGIT発現のsiRNA媒介性ノックダウンによって逆転されることが報告された(Kong et al., 上記)。また、血液におけるHIV感染、及びリンパ組織におけるSIV感染中のエフェクターCD8+T細胞が、より高いレベルのTIGITを示すことも報告されている(Chew et al., PLOS Pathogens, 12:e1005349, 2016)。加えて、TIGITのエキスピボ抗体遮断は、ウイルス特異的CD8+T細胞エフェクター応答を回復させることが報告された。

20

30

【0007】

腫瘍微小環境の外側では、末梢及び他の組織を循環する免疫細胞もまた、ある特定の免疫チェックポイント、特にTIGITを発現する。これらの細胞の大部分は、抗腫瘍免疫制御に関与しない。したがって、腫瘍内のTIGIT発現免疫細胞を破壊することは有益であり得るが、腫瘍外の(例えば、循環中及び他の組織/器官中)TIGIT発現免疫細胞の破壊は、抗腫瘍制御に寄与するとは予想されず、実際には、全身性自己免疫の出現(循環TIGIT+制御性T細胞(Treg)の枯渇から生じ得る)又は全身性抗ウイルス防御の低下(循環TIGIT+エフェクターT細胞(Teff)の枯渇から生じ得る)などの望ましくない副作用をもたらし得る。

改善された安全性を有する抗TIGIT抗体のための有効な治療レジメンが依然として必要とされている。

40

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】Pardoll, Nat. Rev. Cancer, 12:252-264, 2012; Mahoney et al., Nat. Rev. Drug Discov. 14:561-584, 2015

【非特許文献2】Shin et al., Curr. Opin. Immunol. 33:23-35, 2015; Marquez-Rodas et al. Ann. Transl. Med. 3:267, 2015

50

【非特許文献3】Mercier et al., Front. Immunol. 6: 418, 2015

【非特許文献4】Yu et al., Nat. Immunol. 10: 48-57, 2009

【非特許文献5】Martinet et al., Nat. Rev. Immunol. 15: 243-254, 2015

【非特許文献6】Jailer et al., J. Immunol. 186: 1338-1342, 2011

【非特許文献7】Stanietzsky et al., Eur. J. Immunol. 43: 2138-2150, 2013

【非特許文献8】Li et al., J. Biol. Chem. 289: 17647-17657, 2014

【非特許文献9】Zhang et al. Cancer Immunol. Immunother. Epub on Feb. 3, 2016

【非特許文献10】Johnston et al., Cancer Cell. 26: 926-937, 2014

【非特許文献11】Chauvin et al., J. Clin. Invest. 125: 2046-2058, 2015

【非特許文献12】Inozume et al., J. Invest. Dermatol. Epub on Oct. 12, 2015

【非特許文献13】Kong et al., Clin. Cancer Res. Epub on Jan. 13, 2016

【非特許文献14】Chew et al., PLOS Pathogens, 12: e1005349, 2016

【発明の概要】

【0009】

TIGITに結合する抗体、及びそれを使用する方法が本明細書に記載される。特に、本開示は、がんの治療を必要とするヒト対象に抗TIGIT抗体（例えば、ドムバナリマブ）を投与することによってがんを治療することを記載し、抗TIGIT抗体は、野生型（WT）IgG1と比較して、1つ以上のFcγR（例えば、活性化FcγR）への結合が低減している。いくつかの実施形態では、抗TIGIT抗体は、1つ以上のFcγRに結合できない（例えば、活性化FcγR）場合がある。この結合の低減又は欠如の結果として、抗TIGIT抗体はFcエフェクター機能が低減又は欠如しており、そのような抗TIGIT抗体による治療は、Fc対応抗TIGIT抗体と比較して、制御性及びCD⁺T細胞における末梢リンパ球集団の低減若しくは無視できるほどの枯渇、並びに／又は1つ以上の免疫関連有害事象の数及び／若しくは重症度の低減をもたらし得る。免疫媒介性有害事象の改善は、患者にとって多数の利益を有し、これには、例えば、より少ない治療中断、より少ない用量低減、より少ない中止、又はそれらの任意の組み合わせが含まれる。

【0010】

一態様では、本開示は、がんの治療を必要とするヒト対象におけるがんを治療する方法であって、野生型（WT）ヒトIgG1と比較して1つ以上の活性化ヒトFcγRへの結合が低減している抗TIGIT抗体を対象に投与することを含み、治療は、Fc対応抗TIGIT抗体を含む同様の治療と比較して1つ以上の有害事象の低減をもたらす、方法を提供する。

【0011】

別の態様では、本開示は、がんの治療を必要とするヒト対象におけるがんを治療する方法であって、野生型（WT）ヒトIgG1と比較して1つ以上の活性化ヒトFcγRへの結合が低減している抗TIGIT抗体を対象に投与することを含み、対象は、Fc対応抗TIGIT抗体での治療と比較して、1つ以上の有害事象を経験する可能性が減少してい

10

20

30

40

50

る、方法を提供する。

【0012】

別の態様では、本開示は、がんの治療を必要とするヒト対象におけるがんの治療に使用するための、野生型（WT）ヒトIgG1と比較して1つ以上の活性化ヒトFcγRへの結合が低減している抗TIGIT抗体を提供する。いくつかの実施形態では、治療は、Fc対応抗TIGIT抗体を含む同様の治療と比較して、1つ以上の有害事象の低減をもたらす。いくつかの実施形態では、対象は、Fc対応抗TIGIT抗体での治療と比較して、1つ以上の有害事象を経験する可能性が低減されている。

【0013】

別の態様では、本開示は、野生型（WT）ヒトIgG1と比較して1つ以上の活性化ヒトFcγRへの結合が低減している抗TIGIT抗体を含む医薬組成物であって、がんの治療を必要とするヒト対象におけるがんの治療に使用するための医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、治療は、Fc対応抗TIGIT抗体を含む同様の治療と比較して、1つ以上の有害事象の低減をもたらす。いくつかの実施形態では、対象は、Fc対応抗TIGIT抗体での治療と比較して、1つ以上の有害事象を経験する可能性が低減されている。

10

【0014】

別の態様では、本開示は、野生型（WT）ヒトIgG1と比較して1つ以上の活性化ヒトFcγRへの結合が低減している抗TIGIT抗体の使用であって、がんの治療を必要とするヒト対象におけるがんの治療のための医薬の製造のための使用を提供する。いくつかの実施形態では、治療は、Fc対応抗TIGIT抗体を含む同様の治療と比較して、1つ以上の有害事象の低減をもたらす。いくつかの実施形態では、対象は、Fc対応抗TIGIT抗体での治療と比較して、1つ以上の有害事象を経験する可能性が低減されている。

20

【0015】

前述の態様のいくつかの実施形態では、Fc対応抗TIGIT抗体は、AB308、BMS-986207、チラゴルマブ、ビボストリマブ、エチグリマブ、オシペリマブ、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327、JS006、ラルザパストツグ、及び野生型IgG1 Fc領域を含むFc対応バージョンのドムバナリマブから選択される。

30

【0016】

別の態様では、本開示は、標準治療と比較して有害事象の可能性を有意に増加させることなく、がんの治療を必要とするヒト対象におけるがんを治療する方法であって、1つ以上の追加の療法との組み合わせにおいて、野生型（WT）ヒトIgG1と比較して、1つ以上の活性化ヒトFcγRへの結合が低減している抗TIGIT抗体を、対象に投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の療法は、標準治療である。

【0017】

別の態様では、本開示は、標準治療と比較して有害事象の可能性を有意に増加させることなく、がんの治療を必要とするヒト対象におけるがんの治療における使用のための、野生型（WT）ヒトIgG1と比較して1つ以上の活性化ヒトFcγRへの結合が低減している抗TIGIT抗体と、1つ以上の追加の療法と、を提供する。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の療法は、標準治療である。

40

【0018】

別の態様では、本開示は、野生型（WT）ヒトIgG1と比較して1つ以上の活性化ヒトFcγRへの結合が低減している抗TIGIT抗体を含む医薬組成物であって、抗TIGIT抗体は、標準治療と比較して有害事象の可能性を有意に増加させることなく、がんの治療を必要とするヒト対象におけるがんを治療するための1つ以上の追加の療法との組み合わせにおいて使用される、医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の療法は、標準治療である。

50

【0019】

別の態様では、本開示は、抗TIGIT抗体でがんを治療されているヒト対象によって経験される1つ以上の有害事象を低減する方法であって、野生型(WT)ヒトIgG1と比較して1つ以上の活性化ヒトFcγRへの結合が低減している抗TIGIT抗体を、対象に投与することを含む、方法を提供する。

【0020】

別の態様では、本開示は、抗TIGIT抗体でがんを治療されているヒト対象によって経験される1つ以上の有害事象の低減における使用のための、野生型(WT)ヒトIgG1と比較して1つ以上の活性化ヒトFcγRへの結合が低減している抗TIGIT抗体を提供する。

10

【0021】

別の態様では、本開示は、抗TIGIT抗体でがんを治療されているヒト対象によって経験される1つ以上の有害事象の低減における使用のための、野生型(WT)ヒトIgG1と比較して1つ以上の活性化ヒトFcγRへの結合が低減している抗TIGIT抗体を含む医薬組成物を提供する。

【0022】

別の態様では、本開示は、抗TIGIT抗体及び追加の免疫療法剤でがんを治療されているヒト対象によって経験される1つ以上の有害事象を低減する方法であって、野生型(WT)ヒトIgG1と比較して1つ以上の活性化ヒトFcγRへの結合が低減している抗TIGIT抗体と、追加の免疫療法剤と、を対象に投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、イピリマブ、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、セミプリマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、及びジムベレマブから任意選択的選択的に選択されるチェックポイント阻害剤である。

20

【0023】

別の態様では、本開示は、抗TIGIT抗体及び追加の免疫療法剤でがんを治療されているヒト対象によって経験される1つ以上の有害事象の低減における使用のための、野生型(WT)ヒトIgG1と比較して1つ以上の活性化ヒトFcγRへの結合が低減している抗TIGIT抗体と、追加の免疫療法剤と、を提供する。いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、イピリマブ、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、セミプリマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、及びジムベレマブから任意選択的選択的に選択されるチェックポイント阻害剤である。

30

【0024】

別の態様では、本開示は、抗TIGIT抗体及び追加の免疫療法剤でがんを治療されているヒト対象によって経験される1つ以上の有害事象の低減における使用のための、野生型(WT)ヒトIgG1と比較して1つ以上の活性化ヒトFcγRへの結合が低減している抗TIGIT抗体を含む医薬組成物であって、抗TIGIT抗体は、追加の免疫療法剤との組み合わせにおいて使用される、医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、イピリマブ、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、セミプリマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、及びジムベレマブから任意選択的選択的に選択されるチェックポイント阻害剤である。

40

【0025】

前述の態様のいくつかの実施形態では、有害事象は、治療関連有害事象、免疫関連有害事象、又は治療関連免疫関連有害事象である。いくつかの実施形態では、有害事象は、注入関連反応、発疹、斑状丘疹性発疹、発熱、心筋炎、肺炎、免疫介在性肺疾患、間質性肺疾患、免疫媒介性肝炎、及び／又は免疫媒介性腸炎である。いくつかの実施形態では、免疫関連有害事象は、(i)皮膚若しくは皮下組織障害、胃腸障害、肝臓胆管系障害、内分泌障害、又は呼吸器、胸部若しくは縦隔障害、(ii)皮膚又は皮下組織障害、(iii)発疹、口腔粘膜炎、口渴、大腸炎、下痢、肝炎、肺炎、内分泌障害、下垂体炎、甲状腺機能低下、甲状腺機能亢進、副腎不全、糖尿病、又はそれらの組み合わせ、(iv)関節炎、肝炎、甲状腺機能低下、甲状腺機能亢進、注入関連反応、斑状丘疹性発疹、肺炎、搔

50

痒、乾癬、発疹、顔の腫れ、又はそれらの組み合わせ、あるいは（v）注入関連反応、斑状丘疹性発疹、掻痒、乾癬、発疹、又はそれらの組み合わせから選択される。

【0026】

前述の態様のいくつかの実施形態では、有害事象は、免疫関連有害事象又は注入関連有害事象である。

【0027】

別の態様では、本開示は、抗TIGIT抗体でがんを治療されているヒト対象によって経験される1つ以上の用量低減、一時的治療中断、又は治療中止を低減する方法であって、野生型（WT）ヒトIgG1と比較して1つ以上の活性化ヒトFcγRへの結合が低減している抗TIGIT抗体を対象に投与することを含む、方法を提供する。

10

【0028】

別の態様では、本開示は、抗TIGIT抗体でがんを治療されているヒト対象が経験する1つ以上の用量低減、一時的治療中断、又は治療中止を低減するのに使用するための、野生型（WT）ヒトIgG1と比較して1つ以上の活性化ヒトFcγRへの結合が低減された抗TIGIT抗体を提供する。

【0029】

別の態様では、本開示は、野生型（WT）ヒトIgG1と比較して1つ以上の活性化ヒトFcγRへの結合が低減された抗TIGIT抗体を含む医薬組成物であって、抗TIGIT抗体でがんを治療されているヒト対象が経験する1つ以上の用量低減、一時的治療中断、又は治療中止を低減するのに使用するための医薬組成物を提供する。

20

【0030】

別の態様では、本開示は、抗TIGIT抗体及び追加の免疫療法剤でがんを治療されているヒト対象によって経験される1つ以上の用量低減、一時的治療中断、又は治療中止を低減する方法であって、野生型（WT）ヒトIgG1と比較して1つ以上の活性化ヒトFcγRへの結合が低減している抗TIGIT抗体を対象に投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、イピリマブ、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、セミプリマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、及びジムベレマブから任意選択的に選択されるチェックポイント阻害剤である。

【0031】

別の態様では、本開示は、抗TIGIT抗体及び追加の免疫療法剤を用いてがんについて治療されているヒト対象が経験する1つ以上の用量低減、一時的治療中断、又は治療中止の低減における使用のための、野生型（WT）ヒトIgG1と比較して1つ以上の活性化ヒトFcγRへの結合が低減された抗TIGIT抗体及び追加の免疫療法剤を提供する。いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、イピリマブ、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、セミプリマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、及びジムベレマブから任意選択的に選択されるチェックポイント阻害剤である。

30

【0032】

別の態様では、本開示は、抗TIGIT抗体及び追加の免疫療法剤でがんを治療されているヒト対象によって経験される1つ以上の用量低減、一時的治療中断、又は治療中止の低減における使用のための、野生型（WT）ヒトIgG1と比較して1つ以上の活性化ヒトFcγRへの結合が低減している抗TIGIT抗体を含む医薬組成物であって、抗TIGIT抗体は、追加の免疫療法剤との組み合わせにおいて使用される、医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、イピリマブ、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、セミプリマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、及びジムベレマブから任意選択的に選択されるチェックポイント阻害剤である。

40

【0033】

前述の態様のいくつかの実施形態では、方法は、Fc対応抗TIGIT抗体を含む同様の治療と比較して、1つ以上の免疫関連有害事象の低減を更に含み得る。いくつかの実施形態では、免疫関連有害事象は、（i）皮膚若しくは皮下組織障害、胃腸障害、肝臓胆管系障害、内分泌障害、又は呼吸器、胸部若しくは縦隔障害、（ii）皮膚又は皮下組織障

50

害、(iii) 発疹、口腔粘膜炎、口渇、大腸炎、下痢、肝炎、肺炎、内分泌障害、下垂体炎、甲状腺機能低下、甲状腺機能亢進、副腎不全、糖尿病、又はそれらの組み合わせ、(iv) 関節炎、肝炎、甲状腺機能低下、甲状腺機能亢進、注入関連反応、斑状丘疹性発疹、肺炎、掻痒、乾癬、発疹、顔の腫れ、又はそれらの組み合わせ、あるいは(v) 注入関連反応、斑状丘疹性発疹、掻痒、乾癬、発疹、又はそれらの組み合わせから選択される。

【0034】

前述の態様及び実施形態のいくつかの実施形態では、投与は、1つ以上の投与サイクルを含む。いくつかの実施形態では、投与サイクルは、2週間に1回、3週間に1回、又は4週間に1回、対象に抗TIGIT抗体を投与することを含む。

10

【0035】

前述の態様及び実施形態のいくつかの実施形態では、抗TIGIT抗体は、約5mg/kg、約10mg/kg、約15mg/kg、約20mg/kg、又は約25mg/kgの用量で対象に投与される。前述の態様のいくつかの実施形態では、抗TIGIT抗体は、約500mg～約2000mg、約600mg～約800mg、約800mg～約1200mg、約900mg～約1200mg、約1200mg～約1600mg、又は約1200mg～約1500mgの用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、投与サイクルは、抗TIGIT抗体を、約800mgで3週間に1回、約1200mgで3週間に1回の用量で、又は約1600mgで4週間に1回の用量で対象に投与することを含む。

20

【0036】

前述の態様及び実施形態のいくつかの実施形態では、方法は、1つ以上の追加の治療薬の投与を更に含み得、1つ以上の追加の治療薬は、任意選択的に、免疫療法剤、化学療法剤、化学療法レジメン、又はそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、イビリムマブ、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、セミプリマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、及びジムベレマブから任意選択的に選択されるチェックポイント阻害剤、あるいは、任意選択的に、A_{2a}Rアンタゴニスト、A_{2b}Rアンタゴニスト、A_{2a}R及びA_{2b}Rアンタゴニスト、CD73阻害剤、並びにCD39阻害剤から選択される、ATP-アデノシン軸標的化剤である。いくつかの実施形態では、化学療法レジメンは、フルオロピリミジン含有化学療法（例えば、フルオロウラシル、カペシタビン、フロクスウリジン）又は白金含有化学療法（例えば、カルボプラチン、シスプラチン、又はオキサリプラチン）である。いくつかの実施形態では、化学療法レジメンは、FOLFOX、CAPOX、シスプラチン及びペメトレキセド、カルボプラチン及びペメトレキセド、カルボプラチン及びパクリタキセル、又はカルボプラチン及びnab-パクリタキセルである。

30

【0037】

前述の態様及び実施形態のいくつかの実施形態では、方法は、1つ以上の追加の治療薬の投与を更に含み得、1つ以上の追加の治療薬は、ジムベレマブである。いくつかの実施形態では、ジムベレマブの治療有効量は、3週間毎に静脈内投与される約360mg、又は4週間毎に静脈内投与される約480mgである。いくつかの実施形態では、ジムベレマブの治療有効量は、6週間毎に静脈内投与される約720mg、6週間毎に静脈内投与される約760mg、6週間毎に静脈内投与される約960mg、又は6週間毎に静脈内投与される約720mg～約960mgである。

40

【0038】

前述の態様及び実施形態のいくつかの実施形態では、方法は、1つ以上の追加の治療薬の投与を更に含み得、1つ以上の追加の治療薬は、エトラマデナントである。いくつかの実施形態では、エトラマデナントの治療有効量は、経口投与される1日当たり、約50mg～約250mg、経口投与される1日当たり約50mg～約225mg、経口投与される1日当たり約50mg～約150mg、又は経口投与される1日当たり約100mg～約250mgである。いくつかの実施形態では、エトラマデナントの治療有効量は、経口

50

投与される1日当たり、約50mg、約75mg、約100mg、約150mg、約175mg、約200mg、約225mg、又は約250mgである。

【0039】

前述の態様及び実施形態のいくつかの実施形態では、方法は、1つ以上の追加の治療薬の投与を更に含んでもよく、少なくとも1つの追加の治療薬はジムベレマブであり、少なくとも1つの追加の治療薬はエトラマデナントである。いくつかの実施形態では、ジムベレマブの治療有効量は、3週間毎に静脈内投与される約360mg、又は4週間毎に静脈内投与される約480mgであり、エトラマデナントの治療有効量は、経口投与される1日当たり約50mg～約250mg、又は経口投与される1日当たり約50mg～約150mgである。いくつかの実施形態では、ジムベレマブの治療有効量は、6週間毎に静脈内投与される約720mg、6週間毎に静脈内投与される約760mg、6週間毎に静脈内投与される約960mg、又は6週間毎に静脈内投与される約720mg～約960mgであり、エトラマデナントの治療有効量は、経口投与される1日当たり約50mg～約250mg、又は経口投与される1日当たり約50mg～約150mgである。

10

【0040】

前述の態様及び実施形態のいくつかの実施形態では、方法は、1つ以上の追加の治療薬の投与を更に含み得、1つ以上の追加の治療薬は、クエムリクルスタットである。いくつかの実施形態では、クエムリクルスタットの治療有効量は、2週間毎に静脈内投与される約100mg～約200mg、又は3週間毎に静脈内投与される約300mgである。

【0041】

前述の態様及び実施形態のいくつかの実施形態では、方法は、1つ以上の追加の治療薬の投与を更に含んでもよく、少なくとも1つの追加の治療薬はジムベレマブであり、少なくとも1つの追加の治療薬はクエムリクルスタットである。いくつかの実施形態では、ジムベレマブの治療有効量は、3週間毎に静脈内投与される約360mg、又は4週間毎に静脈内投与される約480mgであり、クエムリクルスタットの治療有効量は、3週間毎に静脈内投与される約300mgである。いくつかの実施形態では、ジムベレマブの治療有効量は、6週間毎に静脈内投与される約720mg、6週間毎に静脈内投与される約760mg、6週間毎に静脈内投与される約960mg、又は6週間毎に静脈内投与される約760mg～約960mgであり、クエムリクルスタットの治療有効量は、3週間毎に静脈内投与される約300mgである。

20

30

【0042】

前述の態様及び実施形態のいくつかの実施形態では、1つ以上の活性化ヒトFcγRへの結合が低減している抗TIGIT抗体は、1つ以上の活性化ヒトFcγRに結合する能力が低減しているIgG4又はIgG1である。

【0043】

前述の態様及び実施形態のいくつかの実施形態では、1つ以上の活性化ヒトFcγRへの結合が低減している抗TIGIT抗体は、1つ以上の活性化ヒトFcγRに結合しない。

【0044】

前述の態様及び実施形態のいくつかの実施形態では、抗TIGIT抗体は、配列番号2のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、配列番号3のアミノ酸配列を含む重鎖CDR2、配列番号4のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3、配列番号5のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、配列番号6のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2、及び配列番号7のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を含む。

40

【0045】

前述の態様及び実施形態のいくつかの実施形態では、抗TIGIT抗体は、配列番号8又は10と少なくとも90%の配列同一性を有する重鎖可変領域及び配列番号9又は11と少なくとも90%の配列同一性を有する軽鎖可変領域を含む。

【0046】

前述の態様及び実施形態のいくつかの実施形態では、抗TIGIT抗体は、配列番号1

50

2と少なくとも90%の配列同一性を有する重鎖及び配列番号13と少なくとも90%の配列同一性を有する軽鎖を含む。

【0047】

前述の態様及び実施形態のいくつかの実施形態では、抗TIGIT抗体は、ドムバナリマブと同じTIGITのエピトープに結合するか、又は抗TIGIT抗体は、ヒトTIGITへのドムバナリマブの結合を少なくとも50%競合的に阻害する。

【0048】

前述の態様及び実施形態のいくつかの実施形態では、がんは、固形腫瘍であり、任意選択的に、腫瘍は、局所進行性及び／又は切除不能な腫瘍、転移性腫瘍、再発性腫瘍、治療にもはや応答しない腫瘍であり、任意選択的に、治療は、標準治療、チェックポイント阻害剤、PD-1アンタゴニスト、又はPD-L1アンタゴニストである腫瘍、又はそれらの任意の組み合わせ。いくつかの実施形態では、がんは、肺がん、泌尿生殖器がん、又は胃腸がんである。いくつかの実施形態では、がんは、非小細胞肺がん（NSCLC）などの肺がんであり、任意選択的に、がんは、（i）局所進行性、切除不能、局所進行性切除不能、若しくは転移性であり、（ii）治療にもはや応答せず、任意選択的に、治療は、標準治療、チェックポイント阻害剤、PD-1アンタゴニスト、若しくはPD-L1アンタゴニストであり、又は（iii）（i）及び（ii）の組み合わせである。いくつかの実施形態では、肺がんは、扁平上皮又は非扁平上皮の切除不能な局所進行性疾患又は転移性疾患である。いくつかの実施形態では、がんは、食道がん、胃がん、結腸直腸がんなどの胃腸がん、膵臓がん、又は肝臓がんであり、任意選択的に、がんは、（i）局所進行性、切除不能、局所進行性切除不能、若しくは転移性であり、及び／又は（ii）標準治療、チェックポイント阻害剤、PD-1アンタゴニスト、若しくはPD-L1アンタゴニストなどの治療にもはや応答しない。いくつかの実施形態では、胃腸がんは、食道がん又は胃がんであり、任意選択的に、がんは、（i）局所進行性、切除不能、局所進行性切除不能、若しくは転移性であり、及び／又は（ii）標準治療などの治療にもはや応答しない。いくつかの実施形態では、胃腸がんは、食道腺がん、食道扁平上皮がん、胃食道接合部腺がん、又は胃腺がんであり、任意選択的に、がんは、（i）局所進行性、切除不能、局所進行性切除不能、若しくは転移性であり、及び／又は（ii）標準治療などの治療にもはや応答しない。いくつかの実施形態では、がんは、NSCLC、頭頸部扁平上皮がん（HNSCC）、腎細胞がん（RCC）、乳がん、結腸直腸がん（CRC）、黒色腫、膀胱がん、卵巣がん、子宮内膜がん、メルケル細胞、又は胃食道がんである。いくつかの実施形態では、対象は、チェックポイント阻害剤（CPI）未経験である。代替的に、いくつかの実施形態では、対象は、CPIを経験している。

【0049】

前述の態様及び実施形態のいくつかの実施形態では、がんは、臨床的に検証されたPD-L1 IHCアッセイ又はFDA承認試験によって測定される場合、PD-L1陽性であり得る。PD-L1陽性についてのカットオフは、試験及び腫瘍に依存して変化する。

【0050】

前述の態様及び実施形態のいくつかの実施形態では、がんのPD-L1発現は、臨床的に検証されたPD-L1 IHCアッセイ又はFDA承認試験によって測定される場合、腫瘍比率スコア（TPS）50%以上である。前述の態様及び実施形態のいくつかの実施形態では、がんのPD-L1発現は、臨床的に検証されたPD-L1 IHCアッセイ又はFDA承認試験によって測定される場合、%TC 50%以上である。

【0051】

前述の態様及び実施形態のいくつかの実施形態では、がんのPD-L1発現は、臨床的に検証されたPD-L1 IHCアッセイ又はFDA承認試験によって測定される場合、TPS 50%未満に対応する。いくつかの実施形態では、がんのPD-L1発現は、臨床的に検証されたPD-L1 IHCアッセイ又はFDA承認試験によって測定される場合、約1~10%、約10%~20%、約20~30%、約30~40%、約40~49%、約1~49%、約1~25%、又は約25~49%である。いくつかの実施形態では

、がんのPD-L1発現は、臨床的に検証されたPD-L1 IHCアッセイ又はFDA承認試験によって測定される場合、1%未満である。

【0052】

前述の態様及び実施形態のいくつかの実施形態では、がんのPD-L1発現は、臨床的に検証されたPD-L1 IHCアッセイ又はFDA承認試験によって測定される場合、CPS 1以上、CPS 5以上、又はCPS 10以上である。

【0053】

前述の態様及び実施形態のいくつかの実施形態では、がんのPD-L1発現は、臨床的に検証されたPD-L1 IHCアッセイ又はFDA承認試験によって測定される場合、TAP 1%以上、TAP 5%以上、又はTAP 10%以上である。

10

【0054】

前述の態様及び実施形態のいくつかの実施形態では、がんは、腫瘍変異負荷－高（TMB-H；FDA承認試験によって測定される場合、10変異／メガベース（mut／Mb）以上である。

【0055】

前述の態様及び実施形態のいくつかの実施形態では、がんは、TMB-Hではない。

【0056】

前述の態様及び実施形態のいくつかの実施形態では、がんは、がん遺伝子中に作用可能な変異、例えば、標的療法が地域の保健機関によって承認されており、使用に利用可能である変異を有しない。前述の態様及び実施形態のいくつかの実施形態では、がんは、ALK、EGFR、ROS、BRAF、若しくはNTRKにおける作用可能な発がん性変異を有さず、並びに／又は野生型ALK、EGFR、ROS、BRAF、及び／若しくはNTRKを有する。

20

【0057】

前述の態様及び実施形態のいくつかの実施形態では、がんは、CD73、DNAM-1、PVR、TIGIT、及びCD8-Ki67から選択される1つ以上のバイオマーカーを発現又は過剰発現する。

【0058】

前述の態様及び実施形態のいくつかの実施形態では、治療は、腫瘍サイズの減少、腫瘍数の減少、転移の減少、安定、部分奏効、完全奏効、又はそれらの組み合わせをもたらす。

30

【0059】

前述の態様及び実施形態のいくつかの実施形態では、治療は、プラセボ又は標準治療と比較して、全生存期間、無増悪生存期間、疾患制御率、全奏効率、又はそれらの組み合わせの改善をもたらす。

【0060】

前述の態様及び実施形態のいくつかの実施形態では治療は、プラセボ又は標準治療と比較して、無増悪期間の延長、無病生存期間の延長、奏効期間の延長、臨床的利益期間の延長、治療失敗までの期間の延長、初期奏効までの時間の減少、又はそれらの任意の組み合わせをもたらす。

40

【0061】

前述の態様及び実施形態のいくつかの実施形態では、野生型（WT）ヒトIgG1と比較して1つ以上の活性化ヒトFcγRへの結合が低減している抗TIGIT抗体は、約10mg/mL～約100mg/mLの抗体又は約20mg/mL～約60mg/mLの抗体、約15～約30mMのヒスチジン（His）／ヒスチジン－Cl（His－Cl）を含有する緩衝液、スクロース、デキストロース、トレハロース、ソルビトール、及びマンニトールからなる群から選択される約4%～約10%（重量／体積）の賦形剤、約0mg/mL～約10mg/mLのNaCl、並びに約0.05mg/mL～約0.6mg/mLのポリソルベート80を含む水溶液として希釈のために製剤化される。

【0062】

50

前述の態様及び実施形態のいくつかの実施形態では、野生型 (WT) ヒト IgG1と比較して1つ以上の活性化ヒトFcγRへの結合が低減している抗TIGIT抗体は、約10mg/mL～約100mg/mLの抗体又は約20mg/mL～約60mg/mLの抗体、約15～約25mMのHis/His-Clを含有する緩衝液、スクロース、デキストロース、及びマンニトールからなる群から選択される約5%～約10% (重量/体積)の賦形剤、約0mg/mL～約10mg/mLのNaCl、並びに約0.1mg/mL～約0.3mg/mLのポリソルベート80を含む水溶液として希釈のために製剤化される。

【0063】

前述の一般的な説明及び以下の詳細な説明は、例示的かつ説明的なものであり、特許請求される本開示の更なる説明を提供することを意図している。他の目的、利点、及び特徴は、以下の図面の簡単な説明及び本開示の詳細な説明から当業者に明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0064】

【図1A】ドムバナリマブがヒトFcγ受容体 (FcγR)、特にFcγR 1 (図1A)、FcγR 2A (図1B)、FcγR 2B (図1C)、FcγR 3A (図1D)、及びFcγR 3B (図1E) に結合しないことを示すためのELISAアッセイの結果を示す。各図において、丸=ヒトIgG1、四角=ドムバナリマブ、及び三角=緩衝液のみである。

【図1B】ドムバナリマブがヒトFcγ受容体 (FcγR)、特にFcγR 1 (図1A)、FcγR 2A (図1B)、FcγR 2B (図1C)、FcγR 3A (図1D)、及びFcγR 3B (図1E) に結合しないことを示すためのELISAアッセイの結果を示す。各図において、丸=ヒトIgG1、四角=ドムバナリマブ、及び三角=緩衝液のみである。

【図1C】ドムバナリマブがヒトFcγ受容体 (FcγR)、特にFcγR 1 (図1A)、FcγR 2A (図1B)、FcγR 2B (図1C)、FcγR 3A (図1D)、及びFcγR 3B (図1E) に結合しないことを示すためのELISAアッセイの結果を示す。各図において、丸=ヒトIgG1、四角=ドムバナリマブ、及び三角=緩衝液のみである。

【図1D】ドムバナリマブがヒトFcγ受容体 (FcγR)、特にFcγR 1 (図1A)、FcγR 2A (図1B)、FcγR 2B (図1C)、FcγR 3A (図1D)、及びFcγR 3B (図1E) に結合しないことを示すためのELISAアッセイの結果を示す。各図において、丸=ヒトIgG1、四角=ドムバナリマブ、及び三角=緩衝液のみである。

【図1E】ドムバナリマブがヒトFcγ受容体 (FcγR)、特にFcγR 1 (図1A)、FcγR 2A (図1B)、FcγR 2B (図1C)、FcγR 3A (図1D)、及びFcγR 3B (図1E) に結合しないことを示すためのELISAアッセイの結果を示す。各図において、丸=ヒトIgG1、四角=ドムバナリマブ、及び三角=緩衝液のみである。

【0065】

【図2】末梢血単核細胞懸濁液から単離されたTreg又はCD8⁺標的細胞に対するNK媒介性ADCCを示し、代表的なヒストグラムはTIGIT発現を示す。対の記号は、各NK-T細胞ドナー対についてのヒトIgGアイソタイプ (四角) 又は抗TIGIT抗体 (丸) チラゴルマブ (「Tira」) 又はドンバナラミブ (「Dom」) による治療を示す。****は、P<0.0001を示す。

【0066】

【図3A】受容体占有率 (RO) アッセイの原理を示す図である。

【0067】

【図3B】ROアッセイの原理を示す例示的なフローサイトメトリーのデータである。

【0068】

【図4A-1】腫瘍微小環境におけるTIGIT、CD226及びCD155発現の評価を示す。図4Aは、CD14⁺単球（CD45⁺CD3⁻CD16⁻CD56⁻CD14⁺）及びがん／間質細胞（CD45⁻）上のCD155及びPD-L1リガンド発現、並びに広範なT細胞集団上のPD-1、TIGIT、及びCD226の共発現を示す。図4Bは、活性化及び分化の様々な状態を包含するCD8⁺T細胞上のPD-1発現の等高線プロット（NSCLC対象）を示す。各集団を、組織常在（CD103⁺）及び循環（CD103⁻）CD8⁺集団に更に特徴付けて、6つのサブセットを得た。図4Cは、（B）からの6つのCD8⁺T集団上でのTIGIT及びCD226の共発現、及び推定腫瘍特異的CD39⁺CD103⁺CD8⁺T細胞上でのPD-1、TIGIT、及びCD226の共発現を示す。線は同じ対象からの集団を接続する。各記号は固有の対象を表し、バー及び誤差は中央値±範囲を示す。

10

【図4A-2】腫瘍微小環境におけるTIGIT、CD226及びCD155発現の評価を示す。図4Aは、CD14⁺単球（CD45⁺CD3⁻CD16⁻CD56⁻CD14⁺）及びがん／間質細胞（CD45⁻）上のCD155及びPD-L1リガンド発現、並びに広範なT細胞集団上のPD-1、TIGIT、及びCD226の共発現を示す。図4Bは、活性化及び分化の様々な状態を包含するCD8⁺T細胞上のPD-1発現の等高線プロット（NSCLC対象）を示す。各集団を、組織常在（CD103⁺）及び循環（CD103⁻）CD8⁺集団に更に特徴付けて、6つのサブセットを得た。図4Cは、（B）からの6つのCD8⁺T集団上でのTIGIT及びCD226の共発現、及び推定腫瘍特異的CD39⁺CD103⁺CD8⁺T細胞上でのPD-1、TIGIT、及びCD226の共発現を示す。線は同じ対象からの集団を接続する。各記号は固有の対象を表し、バー及び誤差は中央値±範囲を示す。

20

【図4B】腫瘍微小環境におけるTIGIT、CD226及びCD155発現の評価を示す。図4Aは、CD14⁺単球（CD45⁺CD3⁻CD16⁻CD56⁻CD14⁺）及びがん／間質細胞（CD45⁻）上のCD155及びPD-L1リガンド発現、並びに広範なT細胞集団上のPD-1、TIGIT、及びCD226の共発現を示す。図4Bは、活性化及び分化の様々な状態を包含するCD8⁺T細胞上のPD-1発現の等高線プロット（NSCLC対象）を示す。各集団を、組織常在（CD103⁺）及び循環（CD103⁻）CD8⁺集団に更に特徴付けて、6つのサブセットを得た。図4Cは、（B）からの6つのCD8⁺T集団上でのTIGIT及びCD226の共発現、及び推定腫瘍特異的CD39⁺CD103⁺CD8⁺T細胞上でのPD-1、TIGIT、及びCD226の共発現を示す。線は同じ対象からの集団を接続する。各記号は固有の対象を表し、バー及び誤差は中央値±範囲を示す。

30

【図4C】腫瘍微小環境におけるTIGIT、CD226及びCD155発現の評価を示す。図4Aは、CD14⁺単球（CD45⁺CD3⁻CD16⁻CD56⁻CD14⁺）及びがん／間質細胞（CD45⁻）上のCD155及びPD-L1リガンド発現、並びに広範なT細胞集団上のPD-1、TIGIT、及びCD226の共発現を示す。図4Bは、活性化及び分化の様々な状態を包含するCD8⁺T細胞上のPD-1発現の等高線プロット（NSCLC対象）を示す。各集団を、組織常在（CD103⁺）及び循環（CD103⁻）CD8⁺集団に更に特徴付けて、6つのサブセットを得た。図4Cは、（B）からの6つのCD8⁺T集団上でのTIGIT及びCD226の共発現、及び推定腫瘍特異的CD39⁺CD103⁺CD8⁺T細胞上でのPD-1、TIGIT、及びCD226の共発現を示す。線は同じ対象からの集団を接続する。各記号は固有の対象を表し、バー及び誤差は中央値±範囲を示す。

40

【0069】

【図5A】ジムベレマブ（実施例5）と組み合わせたドムバナリマブの安全性及び忍容性についての試験における2人の参加者についての、RECIST 1.1による測定可能な標的病変についてのベースラインからの経時的な変化率を示す。

【0070】

50

【図 5 B】図 5 A からの 2 人の部分奏効者における標的病変サイズの減少を示すスキンの画像である。スキンは、2 つの標的病変のうちの 1 つを示し、各参加者は、ここに示されるスキンにおいて記録されていない病変を有する。

【図 5 C】図 5 A からの 2 人の部分奏効者における標的病変サイズの減少を示すスキンの画像である。スキンは、2 つの標的病変のうちの 1 つを示し、各参加者は、ここに示されるスキンにおいて記録されていない病変を有する。

【0071】

【図 6-1】ジムベレマブと組み合わせてドムバナリマブを投与された 11 人の患者についての、個体による（上の列）又はコホートによる（中央の列）又は試験による（下の列）T 細胞絶対数を示す。時間は x 軸上にある（D1 = 1 日目など）。治療を 1 日目に開始した。「D1 pre」は、治療の開始前 1 日目に得られた試料であり、「D1 post」は、併用治療の投与後 1 日目に得られた試料である。全血（WB）1 μ l 当たりの細胞数のベースラインからの変化率は、y 軸上にある。患者の投与は、x 軸上の三角形によって示される。全血試料を示された時間に得て、絶対細胞数を実施例に記載のように測定した。長方形の灰色の陰影は、6 人の健康なドナーにおいて測定された範囲を特定する。AB154 = ドムバナリマブ；AB122 = ジムベレマブ。

10

【図 6-2】ジムベレマブと組み合わせてドムバナリマブを投与された 11 人の患者についての、個体による（上の列）又はコホートによる（中央の列）又は試験による（下の列）T 細胞絶対数を示す。時間は x 軸上にある（D1 = 1 日目など）。治療を 1 日目に開始した。「D1 pre」は、治療の開始前 1 日目に得られた試料であり、「D1 post」は、併用治療の投与後 1 日目に得られた試料である。全血（WB）1 μ l 当たりの細胞数のベースラインからの変化率は、y 軸上にある。患者の投与は、x 軸上の三角形によって示される。全血試料を示された時間に得て、絶対細胞数を実施例に記載のように測定した。長方形の灰色の陰影は、6 人の健康なドナーにおいて測定された範囲を特定する。AB154 = ドムバナリマブ；AB122 = ジムベレマブ。

20

【図 6-3】ジムベレマブと組み合わせてドムバナリマブを投与された 11 人の患者についての、個体による（上の列）又はコホートによる（中央の列）又は試験による（下の列）T 細胞絶対数を示す。時間は x 軸上にある（D1 = 1 日目など）。治療を 1 日目に開始した。「D1 pre」は、治療の開始前 1 日目に得られた試料であり、「D1 post」は、併用治療の投与後 1 日目に得られた試料である。全血（WB）1 μ l 当たりの細胞数のベースラインからの変化率は、y 軸上にある。患者の投与は、x 軸上の三角形によって示される。全血試料を示された時間に得て、絶対細胞数を実施例に記載のように測定した。長方形の灰色の陰影は、6 人の健康なドナーにおいて測定された範囲を特定する。AB154 = ドムバナリマブ；AB122 = ジムベレマブ。

30

【図 6-4】ジムベレマブと組み合わせてドムバナリマブを投与された 11 人の患者についての、個体による（上の列）又はコホートによる（中央の列）又は試験による（下の列）T 細胞絶対数を示す。時間は x 軸上にある（D1 = 1 日目など）。治療を 1 日目に開始した。「D1 pre」は、治療の開始前 1 日目に得られた試料であり、「D1 post」は、併用治療の投与後 1 日目に得られた試料である。全血（WB）1 μ l 当たりの細胞数のベースラインからの変化率は、y 軸上にある。患者の投与は、x 軸上の三角形によって示される。全血試料を示された時間に得て、絶対細胞数を実施例に記載のように測定した。長方形の灰色の陰影は、6 人の健康なドナーにおいて測定された範囲を特定する。AB154 = ドムバナリマブ；AB122 = ジムベレマブ。

40

【0072】

【図 7 A】代表的なゲーティング戦略を示す図である。

【0073】

【図 7 B-1】実施例 5 の試験における 2 人の部分奏効者からの全血試料において測定された T 細胞及び NK 細胞の頻度を示す。1 人の患者は食道がんを有し、1 人の患者は胃食道接合部（GEJ）がんを有していた。両方の患者をドムバナリマブ（10 mg/kg）及びジムベレマブ（360 mg）で Q3W 治療した。時間は x 軸上にある（C1D1 = 1

50

サイクル1日目など)。治療を1日目に開始した。「D1 pre」は、治療の開始前1日目に得られた試料であり、「C1D1 4 hr」は、併用治療の投与後1日目約4時間に得られた試料である。ベースラインからの倍率変化はy軸上にある。全血試料を示された時間に得て、細胞数を実施例に記載のように測定した。

【図7B-2】実施例5の試験における2人の部分奏効者からの全血試料において測定されたT細胞及びNK細胞の頻度を示す。1人の患者は食道がんを有し、1人の患者は胃食道接合部(GEJ)がんを有していた。両方の患者をドムバナリマブ(10mg/kg)及びジムベレマブ(360mg)でQ3W治療した。時間はx軸上にある(C1D1=1サイクル1日目など)。治療を1日目に開始した。「D1 pre」は、治療の開始前1日目に得られた試料であり、「C1D1 4 hr」は、併用治療の投与後1日目約4時間に得られた試料である。ベースラインからの倍率変化はy軸上にある。全血試料を示された時間に得て、細胞数を実施例に記載のように測定した。

10

【0074】

【図8】T細胞拡大が、ドムバナリマブ単独で、又はジムベレマブ若しくはジムベレマブ及びエトラマデナントと組み合わせて治療された患者から得られた末梢血液試料において観察されたことを示す。

【0075】

【図9A】実施例7に記載される臨床試験に登録されたジムベレマブ、ジムベレマブ及びドムバナリマブ、又はジムベレマブ、ドムバナリマブ及びエトラマデナントで治療された患者におけるリンパ系細胞拡大を示す。リンパ系細胞は、CD8⁺Ki67⁺T細胞(図9A)、CD56⁺Ki67⁺NK細胞(図9B)、及びメモリーCD39⁺CD103⁺CD8⁺T細胞(図9C)である。時間はx軸上にあり、日単位で測定される(D1=1日目など)。治療サイクルもx軸上で特定される(C1D1=1サイクル1日目など)。治療を1日目に開始した。「C1D1 pre」は、治療の開始前1日目に得られた試料であり、「C1D1 4 hr」は、治療の投与後1日目約4時間に得られた試料である。全血試料を示された時間に得て、細胞数を実施例に記載のように測定した。各ラインは個々の患者である。

20

【図9B】実施例7に記載される臨床試験に登録されたジムベレマブ、ジムベレマブ及びドムバナリマブ、又はジムベレマブ、ドムバナリマブ及びエトラマデナントで治療された患者におけるリンパ系細胞拡大を示す。リンパ系細胞は、CD8⁺Ki67⁺T細胞(図9A)、CD56⁺Ki67⁺NK細胞(図9B)、及びメモリーCD39⁺CD103⁺CD8⁺T細胞(図9C)である。時間はx軸上にあり、日単位で測定される(D1=1日目など)。治療サイクルもx軸上で特定される(C1D1=1サイクル1日目など)。治療を1日目に開始した。「C1D1 pre」は、治療の開始前1日目に得られた試料であり、「C1D1 4 hr」は、治療の投与後1日目約4時間に得られた試料である。全血試料を示された時間に得て、細胞数を実施例に記載のように測定した。各ラインは個々の患者である。

30

【図9C】実施例7に記載される臨床試験に登録されたジムベレマブ、ジムベレマブ及びドムバナリマブ、又はジムベレマブ、ドムバナリマブ及びエトラマデナントで治療された患者におけるリンパ系細胞拡大を示す。リンパ系細胞は、CD8⁺Ki67⁺T細胞(図9A)、CD56⁺Ki67⁺NK細胞(図9B)、及びメモリーCD39⁺CD103⁺CD8⁺T細胞(図9C)である。時間はx軸上にあり、日単位で測定される(D1=1日目など)。治療サイクルもx軸上で特定される(C1D1=1サイクル1日目など)。治療を1日目に開始した。「C1D1 pre」は、治療の開始前1日目に得られた試料であり、「C1D1 4 hr」は、治療の投与後1日目約4時間に得られた試料である。全血試料を示された時間に得て、細胞数を実施例に記載のように測定した。各ラインは個々の患者である。

40

【0076】

【図10】全治療企図(ITT)-13人の患者を含む、スイマーズプロットを示す：群1で治療された患者、ジムベレマブ(「Z」)；群2で治療された患者、ドムバナリマブ

50

及びジムベレマブ（「DZ」）；群3で治療された患者、エトラマデナント、ドムバナリマブ及びジムベレマブ（「EDZ」）。部分奏効（PR）を有する31人の患者は、治療中のままであり、安定（SD）を有する別の14人の患者は、積極的治療中のままである。全ての治療群にわたって、初期奏効までの時間は、PRについてはオレンジ色の三角形で、SDについては紫色の四角形でスコア付けされた1.2～14.6カ月の範囲であった。ドムバナリマブ含有群には追加の遅延奏効があり、これは療法を開始してから14カ月も後に観察される。奏効期間の中央値は、いずれの群においてもまだ到達していなかった。

【0077】

【図11】ITT-13患者の3群にわたる無増悪生存期間（PFS）を推定する Kaplan-Meier 曲線を示す。群1において43%、群2において65%、及び群3において63%の6カ月無増悪生存率によって示されるように、最初のスキャンにおいて曲線の早期分離があった。PFS中央値は、群1では5.4カ月、群2では12カ月、群3では10.9カ月であった。ジムベレマブ単独療法と比較して、群2及び3についてそれぞれ45%及び35%の進行又は死亡の確率の低減があった。

10

【0078】

【図12】EDZによる治療（群3）にクロスオーバーした群1からの12人の患者のスパイダープロットを示す。ITT-13データカットの時点で、5人の患者がクロスオーバー治療を継続していた。

【発明を実施するための形態】

20

【0079】

本明細書に記載されるのは、TIGIT（例えば、ドムバナリマブ）に結合する抗体、及び対象における疾患、例えば、がんの治療のためにそのような抗体を使用する方法が記載される。がんなどの疾患を治療するための医薬の製造のための、本開示の抗TIGIT抗体の使用が本明細書に提供される。がんの治療を必要とするヒト対象に抗TIGIT抗体（例えば、ドムバナリマブ）を投与することを含む、がんの治療もまた、本明細書に提供される。本開示の目的のために、抗TIGIT抗体は、例えば、野生型（WT）ヒトIgG1と比較して1つ以上のヒトFcγR受容体（FcγR）への結合の非存在又は低減に起因して、Fcエフェクター機能を欠くか、又は低減されたFcエフェクター機能を有する。一般に、1つ以上のヒトFcγRは、活性化ヒトFcγR（例えば、FcγRI、FcγRIIA、FcγRIIIA）である。活性化FcγRへの結合に関連するFcエフェクター機能には、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害性（ADCC）、補体媒介性細胞傷害性（CDC）、抗体媒介性細胞食作用（ADCP）、サイトカイン／ケモカインの誘導、及びオプソニン化標的のエンドサイトーシスが含まれる。

30

【0080】

そのような抗TIGIT抗体（例えば、ドムバナリマブ）による治療は、例えば、制御性T細胞及び／又はCD8+T細胞を含む1つ以上の末梢リンパ球集団を有意に低減させない場合がある。例えば、任意の低減は、健康な対象において見られる正常範囲内であってもよく、又はそれと有意に異ならなくてもよい。代替的に、又は加えて、任意の低減は、Fc対応抗TIGIT抗体を用いて生じる低減未満であり得る。そのような抗TIGIT抗体（例えば、ドムバナリマブ）による治療はまた、Fc対応抗TIGIT抗体と比較して、有害事象、例えば、免疫関連有害事象の低減をもたらし得る一方で、依然として有効性を達成し得る。Fc対応抗TIGIT抗体の非限定的な例としては、AB308、BMS-986207、チラゴルマブ、ビボストリマブ、エチグリマブ、オシペリマブ、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327、ラルザパストツグ、及びJS006が挙げられる。一部の個体では、免疫関連有害事象を完全に回避することができる。免疫関連有害事象の非限定的な例としては、発疹、掻痒、斑状丘疹性発疹、注入関連反応、関節炎、乾癬、顔の腫れ、口腔粘膜炎、口渇、大腸炎、下痢、免疫媒介性肝炎、肺炎、内分泌障害、下垂体炎、甲状腺機能低下、甲状腺機能亢進、副腎不全、糖尿病、及びそれらの任意の組み合わせが挙げられる。代替的に、又は加えて、そのような

40

50

抗 T I G I T 抗体による治療は、F c 対応抗 T I G I T 抗体と比較して、患者又は患者の群に対してより少ない治療中断（より少ない用量低減を含む）及び／又はより少ない治療中止をもたらし得る。

【0081】

以下により詳細に記載されるように、本治療及び有効性及び安全性の両方に関してそれらが提供する肯定的な結果は予想外であり、抗 T I G I T 抗体がヒトにおいて臨床的有用性を有するためにはヒト F c γ R の関与及び F c エフェクター機能が必要であったという当技術分野における理解からの逸脱を表す。その予想とは対照的に、本開示は、1つ以上のヒト F c γ R（例えば、活性化ヒト F c γ R）に結合する能力が低減又は消失した抗 T I G I T 抗体が有効であるだけでなく、それらが F c 対応抗 T I G I T 抗体よりも有意に安全であり得ることを強調する。有効性及び安全性の利益を患者に提供することに加えて、以下により詳細に記載されるこの治療プロファイルは、臨床環境、患者集団、併用療法、及び投与レジメンを含むがこれらに限定されない追加の臨床的有用性を容易にし得る。

【0082】

I. 定義

本明細書に使用される専門用語は、特定の実施形態のみを説明する目的のためであり、制限されることを意図しないことが理解されるべきである。

【0083】

別途定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、当業者によって一般的に理解されている意味を有する。他に特定されない限り、当業者に公知の材料及び／又は方法論は、本明細書に提供されるガイダンスに基づいて、本明細書に記載される方法を実施する際に利用され得る。範囲が提供される場合、それらは境界値及び範囲内の個々の値を含む。例えば、1～5の範囲は、境界値1及び5、並びに値2、3、及び4を含む。

【0084】

本明細書に使用される場合、単数形の「a」、「an」、及び「the」は、文脈によりそうでないことが明確に示されない限り、複数の参照物を含む。単数形の対象への言及は、明示的に述べられていない限り、「1つ及び1つのみ」を意味するものではなく、むしろ「1つ以上の」を意味するものである。

【0085】

本明細書で使用される場合、数値と共に使用されるとき「約」は、記載された数値、並びに数値の±10%を意味する。例えば、「約10」は、「10」及び「9～11」の両方として理解されるべきである。

【0086】

また、本明細書で使用される場合、「及び／又は」は、関連する列挙された項目のうちの1つ以上のありとあらゆる可能な組み合わせ、並びに選択肢（「又は」）で解釈される場合の組み合わせの欠如を指し、包含する。

【0087】

本明細書で使用される場合、「A／B」の形態又は「A及び／又はB」の形態の句は、（A）、（B）、又は（A及びB）を意味する。「A、B、及びCのうちの少なくとも1つ」という形式の句は、（A）、（B）、（C）、（A及びB）、（A及びC）、（B及びC）、又は（A、B、及びC）を意味する。

【0088】

「抗体」という用語は、本明細書で使用される場合、最も広い意味で使用され、単一の抗原又は複数の抗原に特異的に結合する様々な抗体及び抗体様構造（例えば、単一特異性抗体、多重特異性抗体、ポリエピトープ抗体など）を包含し、完全長抗体、抗原結合断片、重鎖抗体、一本鎖抗体、及び一本鎖抗体の高次バリエーションを含むが、これらに限定されない。したがって、抗体へのいかなる言及も、文脈が別途必要としない限り、完全な抗体又は抗原結合断片を指すと理解されるべきである。好ましくは、必ずしも必須ではないが、本明細書において有用な抗体は単離され、組換え生産され得る。

【0089】

「完全長抗体」、「完全な抗体」、及び「全抗体」という用語は、本明細書において互換的に使用され、天然抗体構造と実質的に同様の構造を有するか、又はFc領域を含有する重鎖を有する抗体を指す。

【0090】

「天然抗体」は、様々な構造を有する天然に存在する免疫グロブリン分子である。例えば、天然IgG抗体は、ジスルフィド結合している2つの同一の軽鎖（各々約25kDa）及び2つの同一の重鎖（各々約50～70kDa）から構成される、約150,000ダルトンのヘテロ四量体糖タンパク質である。N末端からC末端にかけて、各重鎖は、可変重鎖ドメイン又は重鎖可変ドメインとも呼ばれる可変領域（VH）、続いて3つの定常ドメイン（CH1、CH2及びCH3）を有する。同様に、N末端からC末端にかけて、各軽鎖は、可変軽鎖ドメイン又は軽鎖可変ドメインとも呼ばれる可変領域（VL）、続いて定常軽鎖（CL）ドメインを有する。抗体の軽鎖は、その定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、カッパ（κ）及びラムダ（λ）と呼ばれる2つのタイプのうちの1つに割り当てることができる。重鎖は、ガンマ、ミュー、アルファ、デルタ、又はイプシロンとして分類され、抗体のアイソタイプをそれぞれIgG、IgM、IgA、IgD及びIgEとして定義する。各軽鎖及び重鎖のアミノ末端部分は、主に抗原認識（それぞれVL及びVH）に関与する約100～110個又はそれ以上のアミノ酸配列の可変領域を含む。各鎖のカルボキシ末端部分は、エフェクター機能を主に担う定常領域を定義する。軽鎖及び重鎖内で、可変領域及び定常領域は、約12個以上のアミノ酸配列の「J」領域によって結合され、重鎖はまた、約10個以上のアミノ酸配列の「D」領域を含む。

【0091】

「可変領域」又は「可変ドメイン」という用語は、抗体の抗原への結合に関与する抗体重鎖又は軽鎖のドメインを指す。抗体の重鎖及び軽鎖の可変ドメインは、一般に類似の構造を有し、各ドメインは、4つの保存されたフレームワーク領域（FR）及び3つの超可変領域（CDR）を含む。（例えば、Kindt et al. *Immunology*, 6th ed., W. H. Freeman and Co., page 91（2007）参照）単一のVH又はVLドメインは、抗原結合特異性を付与するのに十分であり得る。更に、特定の抗原に結合する抗体は、それぞれ相補的なVL又はVHドメインのライブラリをスクリーニングするために、抗原に結合する抗体由来のVH又はVLドメインを使用して単離され得る。例えば、Portolano et al., *J. Immunol.* 150:880-887（1993）；Clarkson et al., *Nature* 352:624-628（1991）参照。

【0092】

「フレームワーク領域」又は「FR」は、超可変領域残基以外の可変ドメイン残基を指す。可変ドメインのFRは、一般に、4つのFRドメイン：FR1、FR2、FR3、及びFR4からなる。したがって、CDR配列及びFR配列は、一般に、以下の配列：FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4で現れる。重鎖及び軽鎖のFRドメインは、当技術分野で周知であるように、異なってもよい。

【0093】

本明細書で使用される場合、一般に「相補性決定領域」又は「CDR」とも呼ばれる「超可変領域」又は「HVR」という用語は、互換的に使用され、配列が超可変であり、及び／又は構造的に定義されたループ（「超可変ループ」）を形成し、及び／又は抗原接触残基（「抗原接触」）を含有する可変ドメインの各領域を指す。一般に、抗体は6つのCDRを含む：3つはVH（H1、H2、H3）にあり、3つはVL（L1、L2、L3）にある。本明細書で使用される場合、「可変領域に由来するCDR」は、元の可変領域由来の対応するCDRと比較して、2つ以下のアミノ酸置換を有するCDRを指す。本明細書における例示的なCDRとしては、（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）に存在する超可変ループ（Chothia and Lesk, J. M

ol. Biol. 196:901-917 (1987))、(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))、(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) で生じる抗原接触 (MacCallum et al. J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996))、並びに (d) 本開示の様々な抗体について以下に定義されるような (a)、(b)、及び／又は (c) の組み合わせが含まれる。他に示されない限り、可変ドメイン中の CDR 残基及び他の残基 (例えば、FR 残基) は、上記の Kabat らに従って本明細書中で番号付けされた Eu である。

10

【0094】

「単離された抗体」という用語は、その天然環境の成分から分離された抗体を指す。いくつかの実施形態では、単離された抗体は、例えば、電気泳動又はクロマトグラフィー (例えば、イオン交換又は逆相 HPLC) によって決定される場合、95% 超又は 99% 超の純度まで精製される。

【0095】

「キメラ抗体」という用語は、重鎖及び／又は軽鎖の一部が特定の供給源又は種に由来し、一方で、重鎖及び／又は軽鎖の残りが異なる供給源又は種に由来する抗体を指す。

20

【0096】

「ヒト抗体」は、ヒト若しくはヒト細胞によって産生されるか、又はヒト抗体レパートリー若しくは他のヒト抗体コード配列を利用する非ヒト供給源に由来する抗体のアミノ酸配列に対応するアミノ酸配列を保有するものである。ヒト抗体のこの定義は、特に、非ヒト抗原結合残基を含むヒト化抗体を除外する。ヒト抗体は、ファージディスプレイライブラリを含む、当技術分野で周知の様々な技術を使用して生成することができる。Hoogenboom and Winter. J. Mol. Biol. 227:381, 1991; Marks et al. J. Mol. Biol. 222:581, 1991. ヒトモノクローナル抗体の調製に利用可能である方法は、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。van Dijk and van de Winkel. Curr. Opin. Pharmacol. 5:368-74, 2001 も参照。

30

【0097】

「ヒト化」抗体は、非ヒト CDR 由来のアミノ酸残基及びヒト FR 由来のアミノ酸残基を含む抗体を指す。特定の態様では、ヒト化抗体は、可変ドメインを含み、CDR の全て又は実質的に全てが非ヒト抗体のものに対応し、FR の全て又は実質的に全てがヒト抗体のものに対応する。ヒト化抗体の FR の全て又は実質的に全てがヒト抗体の FR に対応する特定の態様では、ヒト化抗体の FR のいずれかは、例えば、FR の 1 つ以上のバーニア位置残基において、及び／又は 1 つ以上の他の選択された残基において、非ヒト FR 由来の 1 つ以上のアミノ酸残基を含有し得る。ヒト化抗体は、任意選択的に、ヒト抗体由来の抗体定常領域の少なくとも一部を含み得る。抗体、例えば、非ヒト抗体の「ヒト化形態」は、ヒト化を受けた抗体を指す。ヒト化抗体は、出発非ヒト抗体と同様の結合特異性及び親和性を保持する。

40

【0098】

「モノクローナル抗体」という用語は、例えば、任意の真核生物、原核生物、又はファージクローンを含む単一のコピー又はクローン由来の抗体を指す。「モノクローナル抗体」という用語は、ハイブリドーマ技術によって産生される抗体に限定されない。モノクロ

50

ーナル抗体は、当技術分野で周知のハイブリドーマ技術、並びに組換え技術、ファージディスプレイ技術、合成技術、又はそのような技術の組み合わせ、及び当技術分野で容易に既知の他の技術を使用して生成することができる。

【0099】

「エピトープ」という用語は、抗体が結合する抗原上の特定の部位を指す。抗体が結合する抗原上の特定の部位は、例えば、結晶学によって決定することができる。ヒドロキシルラジカルタンパク質フットプリンティング及びアラニンスキャニング変異誘発のような方法もまた使用され得るが、より低い解像度を提供し得る。

【0100】

「Fc領域」という用語は、本明細書において、天然配列Fc領域及びバリエーションFc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Fc領域の境界は変化し得るが、ヒトIgG重鎖Fc領域は、通常、位置Cys226のアミノ酸残基又はPro230の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。Fc領域のC末端リジン（Eu番号付けシステムによる残基447）は、例えば、抗体の産生若しくは精製の際に、又は抗体の重鎖をコードする核酸を組換え操作することによって除去され得る。したがって、完全な抗体の組成物は、全てのLys447残基が除去された抗体集団、Lys447残基が除去されていない抗体集団、並びにLys447残基を有する抗体と有さない抗体との混合物を有する抗体集団を含み得る。

【0101】

「機能的Fc領域」は、天然配列Fc領域の「エフェクター機能」を有する。例示的な「エフェクター機能」には、C1q結合、補体依存性細胞傷害（CDC）、Fc受容体結合、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害性（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity、ADCC）、食作用、細胞表面受容体（例えば、B細胞受容体）のダウンレギュレーション；BCR）などが含まれる。このようなエフェクター機能は、概して、結合ドメイン（例えば、抗体可変ドメイン）と組み合わせられるFc領域を必要とし、本明細書に開示されるか、そうでなければ当技術分野で周知の様々なアッセイを使用して評価することができる。機能的Fc領域は、野生型IgGと実質的に同様のエフェクター機能、野生型IgGと比較して低減されたエフェクター機能、又は野生型IgGと比較して増強されたエフェクター機能を有し得る。ヒトFc領域を含む抗体については、比較は、典型的には野生型ヒトIgG1に対するものである。

【0102】

本明細書で使用される場合、「Fc対応抗体」という用語は、野生型（WT）ヒトIgG1と比較してヒトFcγRへの結合が同様であるか又は増強されており、Fcエフェクター機能を誘発する抗体を指す。Fcエフェクター機能としては、ADCC、CDC及びADCPが挙げられるが、これらに限定されない。

【0103】

「天然配列Fc領域」は、天然に見出されるFc領域のアミノ酸配列と同一のアミノ酸配列を含む。天然配列ヒトFc領域は、天然配列ヒトIgG1 Fc領域（非A及びAアロタイプ）、天然配列ヒトIgG2 Fc領域、天然配列ヒトIgG3 Fc領域、及び天然配列ヒトIgG4 Fc領域、並びにそれらの天然に存在するバリエーションを含む。

【0104】

「バリエーションFc領域」は、少なくとも1つのアミノ酸修飾（例えば、約1～約10個のアミノ酸修飾、いくつかの実施形態では約1～約5個のアミノ酸修飾）、好ましくは1つ以上のアミノ酸置換によって天然配列Fc領域のアミノ酸配列とは異なるアミノ酸配列を含む。本明細書におけるバリエーションFc領域は、好ましくは、天然配列Fc領域及び／又は親ポリペプチドのFc領域と少なくとも約80%の相同性、好ましくはそれらと少なくとも約90%の相同性、又は好ましくはそれらと少なくとも約95%の相同性を有する。いくつかの実施形態では、バリエーションFc領域は、野生型IgGと比較して、低減又は増強されたエフェクター機能を有し得る。ヒトFc領域を含む抗体については、比較は、

典型的には野生型ヒト I g G 1 に対するものである。

【0105】

本明細書で使用される「F c 成分」は、F c 領域のヒンジ領域、C H 2 ドメイン又は C H 3 ドメインを指す。

【0106】

「ヒンジ領域」は、一般に、I g G の約残基 216 ~ 230 (E u 番号付け)、I g G の約残基 226 ~ 243 (K a b a t 番号付け)、又は I g G の約残基 1 ~ 15 (I M G T 固有番号付け) の伸張として定義される。

【0107】

「抗体断片」という用語は、完全な抗体が結合する抗原に結合する完全な抗体の一部を含む、完全な抗体以外の分子を指す。抗原結合断片の例として、ダイアボディ、F a b、F a b'、F (a b')₂、F (a b)_c、F v 断片、ジスルフィド安定化 F v 断片 (d s F v)、(d s F v)₂、二重特異性 d s F v (d s F v - d s F v')、ジスルフィド安定化ダイアボディ (d s ダイアボディ)、トリアボディ、テトラボディ、一本鎖抗体分子、s c F v、s c F v 二量体、単ドメイン抗体、単ドメイン抗体、及び多価ドメイン抗体が挙げられるが、これらに限定されない。典型的には、結合断片は、特異的結合について由来する完全な抗体と競合する。結合断片は、組換え D N A 技術によって、又は完全な免疫グロブリンの酵素的又は化学的分離によって生成することができる。

10

【0108】

「F a b」という用語は、ジスルフィド結合によって単一の重鎖の可変領域及び第 1 の定常領域に結合した単一の軽鎖 (可変領域及び定常領域の両方) からなる抗体の部分指す。

20

【0109】

「F a b'」という用語は、ヒンジ領域の一部を含む F a b 断片を指す。

【0110】

「F (a b')₂」という用語は、F a b' のダイマーを指す。F (a b')₂ 抗体断片は、元々、それらの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。抗体断片の他の化学的結合も公知である。

【0111】

「F v」という用語は、完全な抗原結合部位を有する抗体の最小の断片を指す。F v 断片は、単一の重鎖の可変領域に結合した単一の軽鎖の可変領域からなる。

30

【0112】

「一本鎖抗体」という用語は、リンカーによって連結された重鎖可変領域及び軽鎖可変領域からなる抗体を指す。全てではないが、ほとんどの場合、リンカーはペプチドであり得る。リンカーの長さは、一本鎖抗体のタイプに依存して変化する。2 つ以上の一本鎖抗体を一緒に共有結合又は非共有結合させると、より高次の形態が得られる。一本鎖抗体及びそれらの高次形態は、単ドメイン抗体、多価ドメイン抗体、一本鎖バリエーション断片 (s c F v)、二価 s c F v (ジ-s c F v)、三価 s c F v (トリ-s c F v)、四価 s c F v (テトラ-s c F v)、ダイアボディ、並びにトリアボディ及びテトラボディを含み得るが、これらに限定されない。

40

【0113】

「一本鎖 F v 抗体」及び「s c F v」という用語は、本明細書において互換的に使用され、リンカーによって連結された重鎖可変領域及び軽鎖可変領域からなる一本鎖抗体を指す。全てではないが、ほとんどの場合、リンカーはペプチドであり得る。リンカーペプチドは、好ましくは約 5 ~ 30 アミノ酸長、又は約 10 ~ 25 アミノ酸長である。典型的には、リンカーは、適切な折り畳み及び活性結合部位の創出を妨げることなく、可変ドメインの安定化を可能にする。好ましい実施形態では、リンカーペプチドは、グリシン、並びにセリン又はスレオニンが豊富である。2 つ以上の s c F v を一緒に共有結合又は非共有結合することにより、より高次の形態のジ-s c F v、トリ-s c F v、テトラ-s c F v などが生じる。より高次の形態の各 s c F v の抗原結合部位は、同じ又は異なる抗原又

50

はエピトープを標的とすることができる。

【0114】

「一本鎖Fv-Fc抗体」又は「scFv-Fc」という用語は、Fc領域に連結したscFvからなる完全長抗体を指す。

【0115】

「ダイアボディ」は、2つの一本鎖抗体からなる一本鎖抗体の高次バリエーションである。各一本鎖抗体について、同一鎖上の2つのドメイン間の対合を可能にするには短すぎるリンカーが使用され、ドメインを強制的に別の鎖の相補ドメインと対にし、それによって2つの抗原結合部位を作成する。全てではないが、ほとんどの場合、リンカーはペプチドであり得る。抗原結合部位は、同じ又は異なる抗原又はエピトープを標的とすることができる。トリアボディ（3つの抗原結合部位を形成するように組み立てられた3つの一本鎖抗体）、テトラボディ（4つの抗原結合部位を形成するように組み立てられた4つの一本鎖抗体）、及びより高次バリエーションを同様に産生することもできる。例えば、Holliger P. et al., Proc Natl Acad Sci USA. July 15; 90 (14): 6444-8 (1993); EP 404097; 国際公開第93/11161号参照。

【0116】

「単ドメイン抗体」は、重鎖の可変領域又は軽鎖の可変領域のみを含有する抗体断片を指す。場合によっては、2つ以上のVHドメインは、ペプチドリンカーと共有結合して、多価ドメイン抗体を作成する。多価ドメイン抗体の2つ以上のVHドメインは、同じ又は異なる抗原又はエピトープを標的とすることができる。

【0117】

「重鎖抗体」という用語は、2つの重鎖からなる抗体を指す。重鎖抗体は、ラクダ、ラマ、アルパカ、サメなどからのIgG様抗体、又は軟骨魚類からのIgNARであってもよい。例えば、Riechmann L. and Muyldermans S., J Immunol Methods. December 10; 231 (1-2): 25-38 (1999); Muyldermans S., J Biotechnol. June; 74 (4): 277-302 (2001); 国際公開第94/04678号; 国際公開第94/25591号; あるいは米国特許第6,005,079号参照。重鎖抗体は、ラクダ科（ラクダ、ヒトコブラクダ、及びラマ）に由来した。軽鎖がないが、ラクダ化抗体は、標準的な抗原結合レパートリーを有する（Hamers-Casterman C. et al., Nature. June 3; 363 (6428): 446-8 (1993); Nguyen V. K. et al. 「Heavy-chain antibodies in Camelidae; a case of evolutionary innovation,」 Immunogenetics. April; 54 (1): 39-47 (2002); Nguyen V. K. et al. Immunology. May; 109 (1): 93-101 (2003)）。重鎖抗体の可変ドメイン（VHHドメイン）は、適応免疫応答によって生成される最小の既知の抗原結合ユニットを表す（Koch-Nolte F. et al., FASEB J. November; 21 (13): 3490-8. Epub 2007 Jun. 15 (2007)）。

【0118】

「ナノボディ」は、重鎖抗体由来のVHHドメイン、並びに2つの定常ドメイン、CH2及びCH3からなる抗体を指す。

【0119】

参照アミノ酸配列に関する「パーセント(%)同一性」は、配列をアラインメントし、必要に応じてギャップを導入して、最大パーセントの配列同一性を達成し、かつ配列同一性の一部としての任意の保存的置換を考慮しなかった後、参照配列のアミノ酸残基と同一である候補配列中のアミノ酸残基のパーセンテージとして定義される。パーセントアミノ酸配列同一性を決定する目的のためのアラインメントは、例えば、BLAST、BLAST-2、又はCLUSTALソフトウェアなどの公的に入手可能なコンピュータソフトウ

10

20

30

40

50

エアを使用して、当技術分野の技術の範囲内である様々な方法で達成され得る。当業者は、比較される配列の完全長にわたって最大のラインメントを達成するために必要な任意のアルゴリズムを含む、配列をアラインメントするための適切なパラメータを決定することができる。一般的に言えば、所与のアミノ酸配列 A の、所与のアミノ酸配列 B に対する、それとの、又はそれに対する % 配列同一性は、以下のように計算される：フラクション X/Y の 100 倍であり、X は、A 及び B のそのプログラムのアラインメントにおいて配列アラインメントプログラムによって同一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 の長さとは等しくない場合、B に対する A の % アミノ酸配列同一性は、B の A に対する % アミノ酸配列同一性と等しくないことが理解されるであろう。

10

【0120】

本明細書で使用される場合、抗 T I G I T 抗体に関して「治療有効量」という句は、そのような治療を必要とする対象において薬物が投与される特定の薬理学的効果を提供する抗体の用量レジメン（すなわち、量及び間隔）を意味する。予防的使用のために、治療有効量は、疾患の生化学的、組織学的及び／又は行動的徴候又は症状を含む疾患のリスクを排除若しくは低減する、重症度を軽減する、又は発症を遅延させるのに有効であり得る。治療のために、治療有効量は、疾患に関連する 1 つ以上の徴候又は症状を低減、改善、若しくは排除する、疾患の進行を遅延させる、生存を延長する、疾患を治療するために必要とされる他の薬剤の用量を減少させる、又はそれらの組み合わせに有効であり得る。特にがんに関して、治療有効量は、例えば、がん細胞の死滅をもたらし、がん細胞数を低減させ、腫瘍負荷を低減させ、腫瘍若しくは転移を排除し、又は転移性拡散を低減させ得る。抗 T I G I T 抗体の治療有効量は、そのような用量が当業者によって治療有効量であるとみなされたとしても、あらゆる個々の対象においてがんを治療するのに常に有効であるとは限らないことが強調される。治療有効量は、例えば、対象の年齢及び体重、並びに／又は対象の全体的な健康、対象のがんのステージ、投与経路、並びに以前の又は同時の治療に基づいて変動し得る。

20

【0121】

がんに関して本明細書で使用される「治療する」、「治療」、又は「治療すること」という用語は、この用語が適用される疾患、障害、若しくは状態、又はそれに関連する症状のうちの少なくとも 1 つを、一時的に又は永続的にいずれかに、排除する、低減する、抑制する、軽減する、改善する、又は悪化を予防する行動の過程を指す。治療は、症状の緩和、疾患の程度の減少、活動性疾患の阻害（例えば、疾患、障害若しくは状態又はそれらに関連する臨床症状の発症又は更なる発症の停止）、疾患の進行の遅延若しくは減速、生活の質の改善、及び／又は治療を受けない場合に予想される生存と比較して、若しくは特定の疾患のための公開された標準治療と比較して、対象の生存を延長することを含む。

30

【0122】

本明細書に使用される場合、「治療を必要とする」という用語は、医師又は他の介護者によって行われる、対象が治療を必要とするか、又は治療より利益を得るであろうという判断を指す。例えば、「治療を必要とする対象においてがんを治療すること」は、「それを必要とする対象においてがんを治療すること」と表現されることもあり、医師又は他の介護者が治療を必要とするか、又は治療から利益を得ると判断した対象を治療することを指す。この判断は、医師又は介護者の専門知識の範囲内である様々な因子に基づいて行われ、疾患、障害又は状態の陽性診断を含み得る。いくつかの例では、医師又は他の介護者は、対象が抗 T I G I T 抗体による治療を必要とするか、又はそれによる治療から利益を得ると決定し得る。これらの例では、有効な治療のために、すなわち、どの抗 T I G I T 抗体又は抗 T I G I T 抗体の群が適切であるかという追加の決定が依然として必要である。

40

【0123】

「予防する」、「予防すること」、「予防」、「予防」などという用語は、一般に、対象が特定の疾患、障害、又は状態を有する素因がある状況において、一時的又は恒久的の

50

いずれかで、対象が疾患、障害、状態などを発症する危険性を予防、抑制、阻害、若しくは低減する（例えば、臨床症状の不在によって判定される）か、又はその発症を遅延させる様式で（例えば、疾患、障害、状態、又はその症状の発生前に）開始される、行動の過程を指す。ある特定の事例では、これらの用語はまた、疾患、障害、若しくは状態の進行を遅延させること、又は有害であるか若しくはそれ以外では望ましくない状態へのその進行を阻害することを指す。予防はまた、対象が疾患、障害、状態又はそれに関連する症状について治療された後に、その疾患、障害、状態又は症状の再発を予防するために、対象において開始される行動の過程を指す。

【0124】

本明細書に使用される場合、「予防を必要とする」という用語は、医師又は他の介護者によって行われる、対象が予防措置を必要とするか、又はそれによって利益を得るであろうという判断を指す。この判断は、医師又は介護者の専門知識の範囲内である様々な因子に基づいて行われる。

【0125】

「個体」、「対象」、及び「患者」という用語は、本明細書において互換的に使用され、任意の個々のヒトを指す。

【0126】

II. TIGIT及びTreg

TIGIT (Ig及びITIMドメインを有するT細胞免疫受容体とも呼ばれる) は、いくつかのT細胞及びナチュラルキラー細胞 (NK) 上に存在する免疫受容体である。TIGITは免疫チェックポイントと考えられている。ヒトTIGITは、以下の配列番号1による配列を有する。MMTG T I E T T G N I S A E K G G S I I L Q C H L S S T T A Q V T Q V N W E Q Q D Q L L A I C N A D L G W H I S P S F K D R V A P G P G L G L T L Q S L T V N D T G E Y F C I Y H T Y P D G T Y T G R I F L E V L E S S V A E H G A R F Q I P L L G A M A A T L V V I C T A V I V W A L T R K K K A L R I H S V E G D L R R K S A G Q E E W S P S A P S P P G S C V Q A E A A P A G L C G E Q R G E D C A E L H D Y F N V L S Y R S L G N C S F F T E T G (配列番号1)

【0127】

制御性T細胞 (Treg) は、免疫応答を抑制するように作用し、それによって恒常性及び自己寛容を維持するT細胞の特殊化された亜集団である。Tregは免疫抑制性であり、一般に、エフェクターT細胞の誘導及び増殖を抑制又は下方制御する。Tregの多くのサブタイプが存在し、最もよく理解されているのは、CD4、CD25、及びFOXP3を発現するもの (CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺Treg) である。

【0128】

III. 抗TIGIT抗体

抗体の可変領域によって付与される標的結合特異性は、所与の抗体の主要な機能的活性に必要であることが周知である。抗TIGIT抗体に関して、いくつかの最近の研究は、免疫活性化及び腫瘍制御を促進するための抗TIGIT抗体によるFcγR共結合の重要性も示唆している。特に、抗TIGIT抗体によるFcγR共結合を介した抗体依存性細胞傷害性 (ADCC) によるTreg細胞の枯渇が、有意な有効性に必要であると考えられた (例えば、Chen et al. Front. Immunol, 2019, 10: 292; Ward et al., BMJ, 2020, 8 (Suppl. 3), A253; Johnston et al., Ann Rev. Cancer Biol., 2021, 5: 203-19参照)。実際、Chenら (Front. Immunol, 2019, 10: 292) は、「CTLA-4、TIGIT、及びVISTAなどの標的について、コンピテントFcが、様々なマウスモデルにおける最適な抗腫瘍免疫応答に必要とされる」と述べている。Wardら (BMJ, 2020, 8 (Suppl. 3), A253) は、同様に、「FcγRIIIIAの遮断又はCD14+及びCD56+細胞の枯渇は、Fc増強抗TIGIT抗体の機能的活性を低減させ、T細胞応答を最大化するためのF

c γ R共結合の必要性を確認した」と報告した。最後に、Johnsonら(Ann Rev. Cancer Biol., 2021, 5:203-19)は、「Fcエフェクター機能がTIGIT抗体活性においても役割を果たすという新たなコンセンサスが存在する」と報告した。

【0129】

結果として、現在開発中のほとんどの抗TIGIT抗体はFc対応型であり、これは、抗体が、ヒトFc γ RI、ヒトFc γ RIIA、及びヒトFc γ RIIIAに中程度から高い親和性で結合し、ADCC、CDC、及びADCPなどのFcエフェクター機能を誘発する野生型又はFc増強型IgG1定常領域を有することを意味する。これらの抗体としては、チラゴルマブ、ビボストリマブ、エチグリマブ、オシペリマブ、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327、及びJS006が挙げられるが、これらに限定されない。投与後のTreg枯渇の証拠が、これらの抗体のうちの少なくとも2つについて示されている—EOS-448(Van den Moortel et al., 「Preliminary data from Phase I first LGO-in-human study of EOS884448, a novel potent anti-TIGIT antibody, monotherapy shows favorable tolerability profile and early signs of clinical activity in immuneresistant advanced cancers;」Poster presented at: AACR Annual Meeting 2021: April 10-15, 2021)及びSEA-TGT(Smith A, et al., 「SEA-TGT is an empowered anti-TIGIT antibody that displays superior combinatorial activity with several therapeutic agents. Poster presented at: AACR Annual Meeting 2021; April 10-15, 2021)。抗TIGIT抗体が臨床的有用性を有するためにはFc結合が必要であるという当該技術分野における展望にもかかわらず、本開示は、Fc機能が低減又は消失した、特にADCC、CDC及び／又はADCPが低減又は消失した抗TIGIT抗体の使用に依存する。

【0130】

本開示の方法及び医薬組成物の目的のための、本明細書に記載される治療用抗体は、ヒトTIGITに結合し、TIGITへのCD155の結合を阻害する抗体又はその断片であるが、特異的抗TIGIT抗体は、いずれか1つの抗体の抗原結合ドメインに限定されない。ドムバナリマブは好ましい抗TIGIT抗体であるが、他の抗TIGIT抗体(例えば、チラゴルマブ、ビボストリマブ、エチグリマブ、オシペリマブ、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327、JS006、AB308など)由来の抗原結合ドメイン、又はこれらの抗TIGIT抗体の少なくとも6つのCDRを含む抗原結合ドメインも同様に使用され得る。開示される方法及び薬学的使用における使用に好適な治療用抗体は、ヒト抗体、ヒト化抗体、又はキメラ抗体であってもよく、完全長抗体又は抗体断片であってもよい。いくつかの実施形態では、開示される方法及び薬学的使用における使用に好適な治療用抗体は、Fc領域を含む。Fc領域を含むこれらの抗体は、IgA、IgG(すなわち、IgG1、IgG2、IgG3、及びIgG4)、IgD、IgE、若しくはIgM抗体又はそれらのバリエーションであってもよいが、全ての場合において、Fc領域は、WT IgG1と比較して1つ以上のFc γ R(例えば、活性化Fc γ R)への結合が低減しているか、又は1つ以上のFc γ R(例えば、活性化Fc γ R)に結合できない。

【0131】

本開示の抗TIGIT抗体は、表面プラズモン共鳴(SPR)によって測定される、ヒトTIGITに対する 10^{-8} M以下の平衡解離定数(KD)を有する。例えば、本開示の抗TIGIT抗体は、SPRによって測定して、 10^{-8} M以下、 10^{-9} M以下、1

$0-10^0$ M以下、 $10-10^1$ M以下、 $10-10^2$ M以下、又は $10-10^3$ M以下のTIGITに対するKDを有し得る。様々な実施形態では、本開示の抗TIGIT抗体は、約 1×10^{-9} M～約 1×10^{-13} M、又は約 1×10^{-9} M～約 1×10^{-12} M、又は約 1×10^{-10} M～約 1×10^{-13} M、又は約 1×10^{-10} M～約 1×10^{-12} M、又は約 1×10^{-11} M～約 1×10^{-13} M、又は約 1×10^{-10} M～約 1×10^{-11} M、又は約 1×10^{-11} M～約 1×10^{-12} Mの範囲内のTIGITに対するKDを有する。

【0132】

一実施形態では、本開示の抗TIGIT抗体は、ドムバナリマブのCDRH1、CDRH2及びCDRH3を含む重鎖可変ドメインと、ドムバナリマブのCDRL1、CDRL2及びCDRL3を含む軽鎖可変ドメインとを含む。ドムバナリマブは、NFGMH（配列番号2）のアミノ酸配列を含むCDRH1と、FISSGSSSIYYADTVKG（配列番号3）のアミノ酸配列を含むCDRH2と、MRLDYYAMDY（配列番号4）のアミノ酸配列を含むCDRH3と、RASKSISKYLA（配列番号5）のアミノ酸配列を含むCDRL1と、SGSTLQS（配列番号6）のアミノ酸配列を含むCDRL2と、QQHNEYPWT（配列番号7）のCDRL3とを含む。

【0133】

別の実施形態では、本開示の抗TIGIT抗体は、ドムバナリマブの重鎖可変ドメインを含む重鎖可変ドメインと、ドムバナリマブの軽鎖可変ドメインを含む軽鎖可変ドメインとを含む。ドムバナリマブは、EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFGMHWVRQAPGKGLEWVAFISSGSSSIYYADTVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARMRLDYYAMDYWGQGTMTVTVSS（配列番号10）のアミノ酸配列を含む可変重鎖（VH）ドメインと、DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASKSISKYLAWYQQKPGKAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHNEYPWTFGGGTKVEIK（配列番号11）のアミノ酸配列を含む可変軽鎖（VL）ドメインとを含む。これらのVH及びVLドメインは、それぞれ、EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKTSGYTFTEYTMHWVKQSHGKNLEWIGGINPNNGGTSYNQKFKGRATLTVDKSSSTAYMELRSLTSDDSAVYYCARPGWYNYYAMDYWGQGTSTVTVSS（配列番号8）及びDVQITQSPSYLAASPGETITINCRASKSISKYLAWYQEKPGKTNKLLIYSGSTLQSGIPSRFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAMYCYCQQHNEYPWTFGGGTKLEIK（配列番号9）のヒト化バリエーションである。

【0134】

別の実施形態では、本開示の抗TIGIT抗体はドムバナリマブである。ドムバナリマブの成熟ガンマ重鎖アミノ酸配列は、EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFGMHWVRQAPGKGLEWVAFISSGSSSIYYADTVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARMRLDYYAMDYWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSVLTVLHQLDNLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEHALHNHYTQKSLSLSPGK（配列番号12）であり、ドムバナリマブの成熟カッパ軽鎖アミノ酸配列は、DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASKSISKYLAWYQQKPGKAPKLLIYSGSTLQSGVPSR

F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q H N E Y P W T F G G G
T K V E I K R T V A A P S V F I F P P S D E Q L K S G T A S W C L L N N F Y P R
E A K V Q W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S
K A D Y E K H K V Y A C E V T H Q G L S S P V T K S F N R G E C (配列番号 13)
である。

【0135】

いくつかの実施形態では、本開示の抗 T I G I T 抗体は、ドムバナリマブのバリエーションである。本開示の目的のために、ドムバナリマブの「バリエーション抗体」又は「バリエーション」は、(i) ドムバナリマブの重鎖配列に対して少なくとも 55%、少なくとも 65%、少なくとも 70%、少なくとも 75%、少なくとも 80%、少なくとも 85%、少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、又は 100% のアミノ酸配列同一性を含む重鎖を有する抗体、(ii) ドムバナリマブの軽鎖配列に対して少なくとも 55%、少なくとも 65%、少なくとも 70%、少なくとも 75%、少なくとも 80%、少なくとも 85%、少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、又は 100% のアミノ酸配列同一性を含む軽鎖を有する抗体、(iii) ドムバナリマブの可変領域配列に対して少なくとも 55%、少なくとも 65%、少なくとも 70%、少なくとも 75%、少なくとも 80%、少なくとも 85%、少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、又は 100% のアミノ酸配列同一性を含む可変領域を有する抗体、(iv) ドムバナリマブの C D R 配列に対して少なくとも 55%、少なくとも 65%、少なくとも 70%、少なくとも 75%、少なくとも 80%、少なくとも 85%、少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、又は 100% のアミノ酸配列同一性を含む C D R を有する抗体、及び (v) それらの任意の組み合わせを含み得るが、これらに限定されない。例えば、好適なバリエーションは、ドムバナリマブと同じ又は実質的に類似した重鎖及び軽鎖アミノ酸配列を有する免疫グロブリン又は免疫グロブリン様分子を含む。他の好適な治療用抗体は、ドムバナリマブと同じ T I G I T のアイソフォーム (例えば、T I G I T v 3)、任意選択的に同じ T I G I T のエピトープに結合してもよく、T I G I T を遮断若しくは中和してもよく、又はそれらの任意の組み合わせであってもよい。追加の例示的な治療用抗体は、例えば、米国特許第 10, 537, 633 号に記載されている。

【0136】

別の実施形態では、本開示の抗 T I G I T 抗体は、国際公開第 2017053748 号、同第 2016028656 号、同第 2016106302 号、同第 2016191643 号、同第 2018102536 号、同第 2019129261 号、同第 2019023504 号、同第 2020144178 号、同第 2018033798 号、同第 2018160704 号、同第 2020041541、同第 2020020281 号、同第 2019154415 号、同第 2018234793 号、同第 2021008523 号、同第 2019168382 号、同第 2020098734 号、同第 2017059095 号、同第 2020251187 号、同第 2019129221 号、同第 2021043206 号、同第 2018128939 号、同第 2020242919 号、同第 2021216468 号、又は同第 2017152088 号に開示される抗 T I G I T 抗体の軽鎖可変ドメイン及び重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗 T I G I T 抗体は、国際公開第 2017152088 号に開示される抗 T I G I T 抗体の軽鎖可変ドメイン及び重鎖可変ドメインを含む。

【0137】

別の実施形態では、本開示の抗 T I G I T 抗体は、軽鎖可変ドメイン及び重鎖可変ドメインを含み、軽鎖可変ドメイン及び重鎖可変ドメインのアミノ酸配列は各々、チラゴルマブ、ピボストリマブ、エチグリマブ、オシペリマブ、E O S - 448、S E A - T G T、A G E N 1777、A G E N 1327、J S 006、C O M 902、I B I 939、B G B - A 1217、A S P 8374、及び M 6223 からなる群から選択される抗 T I G I

T抗体の軽鎖可変ドメイン及び重鎖可変ドメインアミノ酸配列に対して約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%の配列同一性を有する。

【0138】

別の実施形態では、本開示の抗TIGIT抗体は、チラゴルマブ、ビボストリマブ、エチグリマブ、及びオシペリマブ、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327、JS006、COM902、IBI939、BGB-A1217、ASP8374、並びにM6223からなる群から選択される抗TIGIT抗体の軽鎖可変ドメイン及び重鎖可変ドメインを含む。

【0139】

開示される治療、方法、及び使用の目的のために、TIGITへの結合に関するエピソード特異性は変化し得る。例えば、いくつかの実施形態では、抗TIGIT抗体は、D51を含む1つ以上のアミノ酸残基上でTIGITポリペプチドに結合することができ、TIGITポリペプチドは、配列番号1に対応するアミノ酸配列を有する。本開示の様々な実施形態では、抗TIGIT抗体は、ヒトTIGITへの参照抗体の結合を競合的に阻害し得、参照抗体は、ドムバナリマブ、チラゴルマブ、ビボストリマブ、エチグリマブ、オシペリマブ、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327、及びJS006からなる群から選択されるか、又はドムバナリマブ、チラゴルマブ、ビボストリマブ、エチグリマブ、及びオシペリマブからなる群から選択される。抗体が、TIGITへの参照抗体の結合を少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、又は少なくとも90%遮断する程度までそのエピソードに優先的に結合する場合、抗体は、ヒトTIGITへの参照抗体の結合を競合的に阻害すると言われる。競合阻害は、当技術分野で周知の任意の方法、例えば、競合フローアッセイによって決定され得る。簡潔に述べると、参照抗体及びアイソタイプ対照を、製造業者の説明書に従ってフルオロフォアに直接コンジュゲートさせることができる。ヒトTIGITを発現する細胞をマルチウェルプレートに好適な密度で播種し、各抗体の連続希釈、各抗体濃度の細胞とのインキュベーション、次いでフローサイトメトリーによる生存単一細胞集団についてのフルオロフォアの平均蛍光強度によって用量反応曲線を作成することができる。EC₅₀及びEC₉₅値は、標準的な4パラメータ非線形回帰分析を用いて計算することができる。次いで、競合は、標識されていない試験抗体を標識された参照抗体と共に使用し、平均蛍光強度における任意の変化を測定することによって評価され得る。

【0140】

上記のように、本開示の抗TIGIT抗体は、WT IgG1と比較して、1つ以上のFcγR（例えば、活性化FcγR）への結合が低減しているか、又は1つ以上のFcγR（例えば、活性化FcγR）に結合できない。FcγRへの結合は、実施例1に詳述される方法によって直接測定することができる。代替的に、又は加えて、活性化FcγRへの結合の低減は、抗体がWT IgG1と比較してCDC、ADCC、及び／又はADCPなどのFcエフェクター機能の低減を示すことによって実証することができる。

【0141】

いくつかの実施形態では、本開示の方法及び治療において使用される抗TIGIT抗体は、IgG1（例えば、Fc改変IgG1）又はIgG4などのIgGである。IgGの4つのサブクラス-IgG1、IgG2、IgG3、及びIgG4-は高度に保存されている。これらのペプチドの定常領域のアミノ酸配列は、当技術分野で周知であり、例えば、Rutishauser, U. et al. (1968) 「Amino acid sequence of the Fc region of a human gamma G-immunoglobulin」 PNAS 61 (4) : 1414-1421; Shinoda et al. (1981) 「Complete amino acid sequence of the Fc region of a human delta chain」 PNAS 78 (2) : 785-789; and Robinson et al. (1980) 「Complete amino acid sequence o

f a m o u s e i m m u n o g l o b u l i n a l p h a c h a i n (M O P C 5 1 1) 」 P N A S 7 7 (8) : 4 9 0 9 - 4 9 1 3 を参照されたい。

【0142】

ドムバナリマブは、FcγR、特にFcγRI、FcγRIIA、及びFcγRIIIAのような活性化FcγRに結合する能力が低減又は消失した抗TIGIT抗体の一例である。例えば、ドムバナリマブは、操作されたIgG1Fcを有し、WT IgG1と比較して1つ以上のFcγR（例えば、活性化FcγR）への結合が低減されている。FcγRアイソタイプI、IIA、IIB、IIIA、及びIIIBへの結合について、酵素結合免疫吸着アッセイによってドムバナリマブを試験した。野生型IgG1抗体対照と比較した場合、最大濃度1μMまで試験した場合のいずれのFcγRアイソタイプについてもドムバナリマブとの有意な結合は観察されなかった。ドムバナリマブはまた、FcγR-III A（V158高親和性バリエーション）エフェクターレポーターバイオアッセイにおいて試験され、1μMまでの濃度で不活性であることが見出された。CDCアッセイを、ヒト補体及びヒトTIGITを安定に過剰発現するJurkat細胞株を用いて、33nMまでの漸増濃度のドムバナリマブの存在下で実施した。ドムバナリマブについては、試験したいずれの濃度でも細胞傷害性は見られなかった。

10

【0143】

TIGITに結合し、FcγR（例えば、活性化FcγR）に結合する能力が低減しているか、又は消失しているかいずれかの他の抗体としては、これらに限定されないが、改変Fc領域を有するIgG4抗体又はIgG1抗体を挙げることができる。例えば、本開示の抗TIGIT抗体は、変異を含まない同じ抗体と比較して、CDC及びADCC又はADCPなどのFcエフェクター機能の低減をもたらす、定常領域の変異を導入することによって操作され得る。好ましくは、これらのFcエフェクター機能の各々又は組み合わせは、変異を含まない抗体と比較して、少なくとも50%、75%、90%、又は95%低減される。CDCの測定は、米国特許第10,537,633号に従って達成され得る。CDCを測定するための他のアッセイは、Shields et al., 2001 J. Biol. Chem., Vol. 276, p 6591-6604; Chappel et al., 1993 J. Biol. Chem., Vol 268, p 25124-25131; Lazar et al., 2006 PNAS, 103; 4005-4010によって記載される。

20

30

【0144】

例えば、チラゴルマブ、ビボストリマブ、エチグリマブ、オシペリマブ、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327、又はJS006のFc領域は、Fcエフェクター機能の低減をもたらす変異を含むように操作され得る。位置234、235、236、及び／又は237のいずれか又は全ての置換は、Fcγ受容体、特にFcγRI受容体に対する親和性を低減させる（例えば、米国特許第6,624,821号参照）。アラニンが置換のための好ましい残基であり、L234A/L235AはFcエフェクター機能を低減するための好ましい二重変異である。Fcエフェクター機能の低減を伴う変異の他の組み合わせとして、L234A/L235A/G237A、E233P/L234V/L235A/ΔG236、A327G/A330S/P331S、K322A、L234A及びL235A、L234F/L235E/P331Sが挙げられる。任意選択的に、ヒトIgG2における234位、236位、及び／又は237位はアラニンで置換され、235位はグルタミンで置換される。（例えば、米国特許第5,624,821号参照）EUインデックス330位及び331位の補体C1q結合部位における2つのアミノ酸置換は、補体結合を低減する（Tao et al., J. Exp. Med. 178: 661 (1993) 及びCanfield and Morrison, J. Exp. Med. 173: 1483 (1991) 参照）。233位～236位のIgG2残基のヒトIgG1、並びに327位、330位、及び331位のIgG4残基への置換は、ADCC及びCDCを大幅に低減する（例えば、Armour KL. Et al., 1999 Eur J Immunol. 29 (8): 2613-24、及びShi

40

50

elds R L. et al., 2001. J Biol Chem. 276 (9) : 6591-604 参照)。N297A、N297Q、又はN297G (Eu番号付け) 変異は、グリコシル化を低下させ、それによってFcエフェクター機能を低減する。補体媒介性細胞傷害性又はADCCなどのFcエフェクター機能を低減させるために、本開示の抗体の定常領域において他の置換を行うこともできる (例えば、Winter et al., 米国特許第5,624,821号; Tso et al., 米国特許第5,834,597号; 及びLazar et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103:4005, 2006 参照)。

【0145】

開示される方法に好適な抗TIGIT抗体は、重鎖のC末端リジンなどの軽鎖及び／又は重鎖のアミノ末端又はカルボキシ末端における1つ又はいくつかのアミノ酸は、分子の一部又は全てにおいて欠落しているか、又は誘導体化されている可能性がある抗体であり得る。ヒトにおける半減期を延長するために、本開示の抗体の定常領域において置換を行うことができる (例えば、Hinton et al., J. Biol. Chem. 279:6213, 2004 参照)。代表的な置換は、抗体の半減期を増加させるための、位置250のGln及び／又は位置428 (Eu番号付け) のLeuを含む。

【0146】

いくつかの実施形態では、抗体は、モノクローナル抗体である。本明細書に開示される実施形態のいずれかのいくつかの実施形態では、抗体は、キメラ抗体、ヒト化抗体、又はベニヤ化抗体である。いくつかの実施形態では、抗体は、ヒト化抗体である。いくつかの実施形態では、抗体は、ヒト抗体である。

【0147】

ドムバナリマブ及び好適な治療用抗体のバリエーションは、モノクローナル又はポリクローナル抗体であってもよく、好ましくはモノクローナル抗体である。TIGIT結合及び／又は中和活性を有するこのようなモノクローナル抗体は、例えば、以下の手順によって得ることができる：抗TIGITモノクローナル抗体は、ヒトなどの哺乳動物に由来するTIGIT又はその断片を抗原として用いて、公知の方法により調製することができ、次いで、このようにして得られた抗TIGITモノクローナル抗体から、TIGIT結合及び／又は中和活性を有する抗体を選択する。具体的には、所望の抗原又は所望の抗原を発現する細胞を感作抗原として用い、通常の方法に従って免疫する。抗TIGITモノクローナル抗体は、得られた免疫細胞を従来の細胞融合法を用いて公知の親細胞と融合させ、それらを従来のスクリーニング法によってモノクローナル抗体産生細胞 (ハイブリドーマ) についてスクリーニングすることによって調製することができる。免疫される動物としては、例えば、マウス、ラット、ウサギ、ヒツジ、サル、ヤギ、ロバ、ウシ、ウマ、ブタなどの哺乳動物が挙げられる。抗原は、公知のTIGIT遺伝子配列を用いて、公知の方法、例えば、バキュロウイルスを用いる方法 (例えば、国際公開第98/46777号) によって調製することができる。ドムバナリマブ及び好適な治療用抗体のバリエーションはまた、イントラボディ、ペプチボディ、ナノボディ、単ドメイン抗体、多重特異性抗体 (例えば、二重特異性抗体、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、タンデムジースcFv、タンデムトリースcFv)、ダルピン、重鎖モノマー、重鎖ダイマー、又は単ドメイン抗体 (すなわち、V_HH断片又は「ラクダ科動物様」抗体) を含み得、これらのいずれもドムバナリマブの配列及び／又は結合ドメインに由来し得る。

【0148】

ハイブリドーマは、例えば、Milsteinらの方法に従って調製され得る (Kohler, G. And Milstein, C., Methods Enzymol. (1981) 73:3-46)。抗原の免疫原性が低い場合には、アルブミンなどの免疫原性を有する高分子に抗原を結合させた後に免疫を行ってもよい。ヒトTIGITに対する結合及び／又は中和活性を有するモノクローナル抗体を調製するために使用される抗原は、ヒトTIGITに対する結合及び／又は中和活性を有する抗体の調製を可能にする限り、特に限定されない。例えば、ヒトTIGITには多くのバリエーションが存在することが知ら

れており、ヒト T I G I T に対する結合活性及び／又は中和活性を有する抗体の調製を可能にする限り、任意のバリエーションを免疫原として使用することができる。代替的に、同じ条件下で、天然の T I G I T 配列に人工的な変異が導入された T I G I T のペプチド断片又はタンパク質を免疫原として使用してもよい。本開示において T I G I T に結合及び／又は中和する活性を有する抗体を調製する際に使用され得る好適な免疫原は、米国特許第 10,537,633 号の実施例 2 に記載されている。

【0149】

治療用抗体の T I G I T 結合活性は、当業者に公知の方法によって決定することができる。抗体の抗原結合活性を測定する方法としては、例えば、E L I S A（酵素結合免疫吸着測定法）、E I A（酵素免疫測定法）、R I A（放射免疫測定法）、蛍光抗体法などが挙げられる。例えば、酵素免疫測定法を用いる場合には、精製抗体や抗体産生細胞の培養上清などの抗体含有試料を抗原被覆プレートに添加する。アルカリホスファターゼなどの酵素で標識した二次抗体を添加し、プレートをインキュベートする。洗浄後、p-ニトロフェニルリン酸等の酵素基質を添加し、吸光度を測定して抗原結合活性を評価する。T I G I T に対する治療用抗体の結合及び／又は中和活性は、例えば、T I G I T 媒介性細胞株の増殖を抑制する効果を観察することによって測定することができる。T I G I T 結合活性を決定するための他の方法としては、受容体占有率（R O）アッセイが挙げられる。例えば、R O は、投与前及び投与後の全血試料を用いてフローサイトメトリーによって評価することができる。目的の抗 T I G I T 抗体（例えば、ドムバナリマブ）と競合する市販の抗 T I G I T 抗体（すなわち、競合的抗体）を使用して、目的の抗体（例えば、ドムバナリマブ）の投与後に生じる検出可能な抗 T I G I T 抗体シグナルの減少によって測定される T I G I T R O を決定することができる。競合的抗体は、目的の抗体（例えば、ドムバナリマブ）によって標的化されるエピトープの結合について競合する任意の抗体であり得る。

【0150】

I V . 開示される抗 T I G I T 抗体との組み合わせ

本開示は、F c エフェクター機能が低減又は消失した抗 T I G I T 抗体（例えば、セクシオン I I I のドムバナリマブ及び他の抗 T I G I T 抗体）を単独で、又は 1 つ以上の追加の療法との組み合わせにおける使用を企図する。各追加の療法は、治療薬又は別の治療様式であり得る。1 つ以上の追加の治療薬を含む実施形態では、各薬剤は、異なるが相補的な作用機序を標的とし得る。追加の治療薬は、小化学分子；巨大分子、例えば、タンパク質、抗体、ペプチボディ、ペプチド、D N A、R N A、若しくはそのような巨大分子の断片；又は細胞療法若しくは遺伝子療法であり得る。追加の治療様式の非限定的な例としては、腫瘍の外科的切除、骨髄移植、放射線療法、及び光線力学療法が挙げられる。1 つ以上の追加の療法と組み合わせた、F c エフェクター機能が低減又は消失した抗 T I G I T 抗体（例えば、ドムバナリマブ）の使用は、基礎となる疾患、障害、又は状態に対する相乗的又は相加的な治療又は予防効果を有し得る。加えて、又は代替的に、併用療法は、療法のうちの 1 つ以上の用量低減を可能にし、それによって、療法のうちの 1 つ以上に関連する有害作用を改善、低減、又は排除することができる。

【0151】

1 つ以上の追加の治療様式を含む実施形態では、F c エフェクター機能が低減又は消失した抗 T I G I T 抗体は、追加の治療様式による治療の前、後又は間に投与することができる。1 つ以上の追加の治療薬を含む実施形態では、そのような併用療法で使用される治療薬は、単一の組成物として、又は別個の組成物として製剤化され得る。別々に投与される場合、併用における各治療薬は、同時若しくはほぼ同時に、又は異なる時間に投与され得る。更に、治療薬は、異なる投与形態（例えば、経口カプセル及び静脈内）を有する、異なる投与間隔で与えられる、一方の治療薬は一定の投与レジメンで与えられ、別の治療薬は漸増、漸減、若しくは中止される、又は併用における各治療薬は、患者の治療過程に独立して漸増、漸減、若しくは用量増加若しくは減少、若しくは中止及び／若しくは再開される場合であっても、「併用」投与される。併用薬が別個の組成物として製剤化され

る場合、いくつかの実施形態では、別個の組成物は、キットと一緒に提供される。

【0152】

いくつかの実施形態では、追加の治療薬のうちの1つ以上は、化学療法剤である。化学療法剤の例としては、アルキル化剤、例えば、チオテパ及びシクロホスファミド；アルキルスルホネート、例えば、ブスルファン、インプロスルファン、及びピボスルファン、アジリジン、例えば、ベンゾドーパ、カルボコン、メトレドーパ、及びウレドーパ；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミド、及びトリメチロールメラミンを含むエチレンイミン及びメチルアメラミン；ナイトロジェンマスタード類、例えば、クロラムブシル、クロルナファジン、クロロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレ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、トロホスファミド、ウラシルマスタード；ニトロソ尿素、例えば、カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチン、抗生物質、例えば、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、オースラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カリケアマイシン、カラビシン、カルミノマイシン (caminomycin)、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、デトレビシン、6-ジアゾ-5-オキソ-1-ノルロイシン、ドキシソルビシン、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、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ポマリドミド、ペプロマイシン、ポルフィロマイシン (potfiromycin)、ピューロマイシン、クエラマイシン、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；代謝拮抗剤、例えば、メトトレキサート及び5-フルオロウラシル (5-FU)；葉酸類似体、例えば、デノブテリン、メトトレキサート、ペメトレキセド、プテロプテリン、トリメトレキセート；プリン類似体、例えば、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；ピリミジン類似体、例えば、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、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジン、5-FU；アンドロゲン、例えば、カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン；抗アドレナリン、例えば、アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン；葉酸補充剤、例えば、フロリン酸；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；アムサクリン；ベストラブシル；ピサントレン；エダトレキサート；デフォファミン；デメコルチン；ジアジクオン；エルホルミチン、酢酸エリプチニウム；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシ尿素；レンチナン；ロニダミン；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モビダモール；ニトラクリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルビシン；ポドフィリン酸、2-エチルヒドラジド；プロカルバジン；ラゾキサン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジコン；2, 2', 2''-トリクロロトリエチルアミン；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピボプロマン；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、パクリタキセル、nab-パクリタキセル、及びドセタキセル；クロラムブシル；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；白金及び白金配位錯体、例えば、シスプラチン、カルボプラチン、及びオキサリプラチン；ビンブラスチン；エトポシド (VP-16)；イホスファミド；マイトマイシンC、ミトキサントロン；ビנקリスチン、ビノレルビン、ナベルビン、ノバントロン；テニポシド；ダウノマイシン、アミノプテリン、ゼロダ、イバンドロネート；CPT11；トポイソメラーゼ阻害剤、例えば、イリノテカン、トポテカン、エトポシド、ミトキサントロン、テニポシド；ジフルオロメチルオルニチン (DMFO)；レチノイン酸；エスペラマイシン、カペシタビン；アントラサイクリン；並びに上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸、又は誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。特定の

の実施形態では、併用療法は、1つ以上の化学療法剤を含む化学療法レジメンを含む。一実施形態では、併用療法は、FOLFEX（フォリン酸、フルオロウラシル、及びオキサ

10

20

30

40

50

リプラチン)、FOLFIRI (フォリン酸、フルオロウラシル、及びイリノテカン)、タキサン (例えば、ドセタキセル、パクリタキセル、nab-パクリタキセルなど)、CAPOX (カペシタビン及びオキサリプラチン)、XELOX (カペシタビン及びオキサリプラチン)、イリノテカン、フルオロピリミジン含有化学療法 (例えば、フルオロウラシル、カペシタビン、フロクスウリジン)、白金系化学療法剤、又はゲムシタビンを含む化学療法レジメンを含む。

【0153】

いくつかの実施形態では、追加の治療薬のうちの1つ以上は、放射性医薬品である。放射性医薬品は、放射線源 (すなわち、1つ以上の放射性核種) が対象の体内に入れられる内部放射線療法の一形態である。放射線源は、固体又は液体の形態であり得る。放射性医薬品の非限定的な例としては、ヨウ化ナトリウムI-131、ラジウム-223ジクロリド、ロベングアンヨウ素-131、放射性ヨウ素化小胞 (例えば、サポシンC-ジオレオイルホスファチジルセリン (SapC-DOPS) ナノ小胞)、様々な形態の近接照射療法、及び様々な形態の標的放射性核種が挙げられる。標的化放射性核種は、細胞、典型的にはがん細胞又は免疫細胞上の標的に特異的に結合する分子 (「標的化剤」) と (例えば、共有結合又はイオン相互作用によって) 会合した放射性核種を含む。標的化剤は、小分子、糖 (オリゴ糖及び多糖を含む)、抗体、脂質、タンパク質、ペプチド、非天然ポリマー、又はアプタマーであってもよい。いくつかの実施形態では、標的化剤は、糖類 (オリゴ糖類及び多糖類を含む)、脂質、タンパク質、又はペプチドであり、標的は、腫瘍関連抗原 (富化されているが、がん細胞に特異的ではない)、腫瘍特異的抗原 (正常組織において発現が最小限であるか又は全くない)、又はネオ抗原 (腫瘍細胞ゲノムにおける非同義変異によって生成されるがん細胞のゲノムに特異的な抗原) である。いくつかの実施形態では、標的化剤は抗体であり、標的は、腫瘍関連抗原 (すなわち、濃縮されているががん細胞に特異的ではない抗原)、腫瘍特異的抗原 (すなわち、正常組織における発現が最小限であるか又は全くない抗原)、又はネオ抗原 (すなわち、腫瘍細胞ゲノムにおける非同義変異によって生成されるがん細胞のゲノムに特異的な抗原) である。標的放射性核種の非限定的な例としては、ソマトスタチン又はそのペプチド類似体 (例えば、177Lu-Dotatate など); 前立腺特異的膜抗原又はそのペプチド類似体 (例えば、177Lu-PSMA-617、225Ac-PSMA-617、177Lu-PSMA-I&T、177Lu-MIP-1095 など); 受容体の同族リガンド、リガンドに由来するペプチド、又はそのバリエーション (例えば、188再標識VEGF₁₂₅₋₁₃₆又はVEGF受容体に対してより高い親和性を有するそのバリエーションなど); 腫瘍抗原を標的とする抗体 (例えば、131I-トリツモマブ、90Y-イブリツモマブチウキセタン、CAM-H2-I131 (Precirix NV)、I131-オムブルタマブなど) に結合する放射性核種を含む。

【0154】

いくつかの実施形態では、追加の治療薬のうちの1つ以上は、ホルモン療法である。ホルモン療法は、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。ホルモン療法の例としては、限定されるものではないが、選択的エストロゲン受容体分解剤、例えば、フルベストラント、GDC-9545、SAR439859、RG6171、AZD9833、リントデストラント、ZN-c5、LSZ102、D-0502、LY3484356、SHR9549、選択的エストロゲン受容体モジュレーター、例えば、タモキシフェン、ラロキシフェン、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、トレミフェン、アロマターゼ阻害剤、例えば、アナストロゾール、エキセメスタン、レトロゾール及び4(5)-イミダゾールを阻害する他のアロマターゼ、ゴナドトロピン放出ホルモンアゴニスト、例えば、ナファレリン、トリプトレリン、ゴセレリン、ゴナドトロピン放出ホルモンアンタゴニスト、例えば、デガレリクス、抗アンドロゲン剤、例えばアピラテロン、エンザルタミド、アパルタミド、ダロタミド、フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、ロイプロリド、5 α -レダクターゼ阻害剤、例えば、フィナステリド、デュタステリドなどが含まれる。ある特定の実施形態では、併用療法は、ホルモン

10

20

30

40

50

剤又は関連ホルモン剤の投与を含む。一実施形態では、併用療法は、エンザルタミドの投与を含む。

【0155】

いくつかの実施形態では、追加の治療薬のうちの1つ以上は、エピジェネティックモジュレーターである。エピジェネティックモジュレーターは、遺伝子発現を制御するエピジェネティック機構を変化させ、例えば、エピジェネティック酵素の阻害剤又は活性化剤であり得る。エピジェネティックモジュレーターの非限定的な例としては、DNAメチルトランスフェラーゼ (DNMT) 阻害剤、低メチル化剤、及びヒストンデアセチラーゼ (HDAC) 阻害剤が挙げられる。1つ以上の実施形態では、Fcエフェクター機能が低減又は消失した抗TIGIT抗体 (例えば、ドムバナリマブ) は、DNAメチルトランスフェラーゼ (DNMT) 阻害剤又は低メチル化剤と組み合わせることができる。例示的なDNMT阻害剤としては、デシタビン、ゼブラリン、及びアザシタジンが挙げられる。1つ以上の実施形態では、Fcエフェクター機能が低減又は消失した抗TIGIT抗体 (例えば、ドムバナリマブ) とヒストンデアセチラーゼ (HDAC) 阻害剤との組み合わせも企図される。例示的なHDAC阻害剤としては、ボリノスタット、ギビノスタット、アベキシノスタット、パノビノスタット、ベリノスタット、及びトリコスタチンAが挙げられる。

10

【0156】

いくつかの実施形態では、追加の治療薬のうちの1つ以上は、ATP-アデノシン軸標的化剤である。ATP-アデノシン軸標的化剤は、アデニンヌクレオシド及びヌクレオチド (例えば、アデノシン、AMP、ADP、ATP) によって媒介されるシグナル伝達を、例えば、アデノシンのレベルを調節すること又はアデノシン受容体を標的化することによって変化させる。異なるクラスの受容体で作用するアデノシン及びATPは、炎症、細胞増殖及び細胞死に対して反対の効果を有することが多い。例えば、ATP及び他のアデニンヌクレオチドは、PS2Y1受容体サブタイプの活性化を介して抗腫瘍効果を有するが、腫瘍微小環境におけるアデノシンの蓄積は、様々な免疫細胞の抗腫瘍機能を阻害し、細胞表面アデノシン受容体に結合することによって骨髓系及び制御性T細胞の免疫抑制活性を増強することが示されている。特定の実施形態では、ATP-アデノシン軸標的化剤は、ATPのアデノシンへの変換に関与するエクトヌクレオチダーゼの阻害剤又はアデノシン受容体のアンタゴニストである。ATPのアデノシンへの変換に関与するエクトヌクレオチダーゼとしては、エクトヌクレオシドトリホスフェートジホスホヒドロラーゼ1 (ENTPD1、CD39又は表面抗原分類39としても知られる) 及びエクト-5'-ヌクレオチダーゼ (NT5E又は5NT、CD73又は表面抗原分類73としても知られる) が挙げられる。例示的な小分子CD73阻害剤としては、CB-708、ORIC-533、LY3475070及びAB680が挙げられる。例示的な抗CD39抗体及び抗CD73抗体としては、ES002、TTX-030、IPH-5201、SRF-617、CPI-006、オレクルマブ (MED19447)、NZV930、IPH5301、ウリレドリマブ (TJD5、TJ004309)、及びBMS-986179が挙げられる。一実施形態では、本開示は、本明細書に記載のFcエフェクター機能が低減又は消失した抗TIGIT抗体 (例えば、ドムバナリマブ) と、CD73阻害剤、例えば国際公開第2017/120508号、同第2018/067424号、同第2018/094148号、及び同第2020/046813号に記載のものとの組み合わせを企図する。更なる実施形態では、CD73阻害剤は、クエムリクルスタットである。アデノシンは、4つの異なるGタンパク質共役受容体: A₁R、A_{2a}R、A_{2b}R、及びA₃Rに結合し、活性化することができる。A₂Rアンタゴニストとしては、エトラマデナント、イヌアデナント、タミンアデナント、クエン酸カフェイン、NUV-1182、TT-702、DZD-2269、INCB-106385、EVOEXS-21546、AZD-4635、イマラデナント、RVU-330、シフォアデナン、PBF-509、PBF-999、PBF-1129、及びCS-3005が挙げられる。いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に記載されるFcエフェクター機能 (例えば、ドムバナリマブ) が低減又は消失した抗TIGIT抗体と、A_{2a}Rアンタゴニスト、A_{2b}Rアンタゴニ

20

30

40

50

スト、又は $A_{2a}R$ 及び $A_{2b}R$ のアンタゴニストとの組み合わせを企図する。いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に記載の Fc エフェクター機能が低減又は消失した抗 $TIGIT$ 抗体（例えば、ドムバナリマブ）と、国際公開第 2018/136700 号、同第 2018/204661 号、同第 2018/213377 号、又は同第 2020/023846 号、同第 2020/102646 号に記載のアデノシン受容体アンタゴニストとの組み合わせを企図する。一実施形態では、アデノシン受容体アンタゴニストは、エトラマデナントである。

【0157】

いくつかの実施形態では、追加の治療薬のうちの 1 つ以上は、標的療法である。一態様では、標的療法は、化学療法剤、放射性核種、ホルモン療法、又は標的化剤に結合した別の小分子薬物を含み得る。標的化剤は、小分子、糖（オリゴ糖及び多糖を含む）、抗体、脂質、タンパク質、ペプチド、非天然ポリマー、又はアプタマーであってもよい。いくつかの実施形態では、標的化剤は、糖類（オリゴ糖類及び多糖類を含む）、脂質、タンパク質、又はペプチドであり、標的は、腫瘍関連抗原（富化されているが、がん細胞に特異的ではない）、腫瘍特異的抗原（正常組織において発現が最小限であるか又は全くない）、又はネオ抗原（腫瘍細胞ゲノムにおける非同義変異又は遺伝子融合によって生成されるがん細胞のゲノムに特異的な抗原）である。いくつかの実施形態では、標的化剤は抗体であり、標的は、腫瘍関連抗原（濃縮されているががん細胞に特異的ではない）、腫瘍特異的抗原（正常組織における発現が最小限であるか又は全くない）、又はネオ抗原（腫瘍細胞ゲノムにおける非同義変異又は遺伝子融合によって生成されるがん細胞のゲノムに特異的な抗原）である。他の態様では、標的療法は、腫瘍の生存、成長及び／又は拡散を助ける特定のタンパク質を阻害又は妨害し得る。そのような標的療法の非限定的な例としては、シグナル伝達阻害剤、RAS シグナル伝達阻害剤、発がん性転写因子の阻害剤、発がん性転写因子リプレッサーの活性化因子、血管新生阻害剤、免疫療法剤、ATP-アデノシン軸標的化剤、AXL 阻害剤、PARP 阻害剤、PAK4 阻害剤、PI3K 阻害剤、HIF2 α 阻害剤、CD39 阻害剤、CD73 阻害剤、 A_2R アンタゴニスト、 $TIGIT$ アンタゴニスト、及び PD-1 アンタゴニストが挙げられる。ATP-アデノシン軸標的化剤は上記に記載されているが、他の薬剤は以下に更に詳細に記載される。

【0158】

いくつかの実施形態では、追加の治療薬のうちの 1 つ以上は、シグナル伝達阻害剤である。シグナル伝達阻害剤は、シグナル伝達経路における 1 つ以上の工程を選択的に阻害する薬剤である。本開示によって企図されるシグナル伝達阻害剤（STI）として、これらに限定されないが、(i) BCR-ABL キナーゼ阻害剤（例えば、イマチニブ）、(ii) 小分子阻害剤（例えば、ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ、イコチニブ、及びオシメルチニブ）、並びに抗 EGF R 抗体を含む、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤（EGFR TKI）、(iii) 膜貫通チロシンキナーゼのヒト上皮成長因子（HER）ファミリーの阻害剤、例えば、HER-2/neu 受容体阻害剤（例えば、トラスツズマブ、及び HER-3 受容体阻害剤、(iv) 血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）阻害剤、例えば、小分子阻害剤（例えば、アキシチニブ、スニチニブ及びソラフェニブ）、VEGF キナーゼ阻害剤（例えば、レンバチニブ、カボザニチニブ、パゾパニブ、チボザニブ、XL092 など）、抗 VEGF 抗体（例えば、ベバシズマブ）、及び抗 VEGFR 抗体（例えば、ラムシルマブなど）；(v) AKT ファミリーキナーゼ又は AKT 経路の阻害剤（例えば、ラパマイシン）、(vi) セリン／スレオニン-タンパク質キナーゼ B-Raf（BRAF）の阻害剤、例えば、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、及びエンコラフェニブなど、(vii) 例えば、セルパカチニブ及びプラルセトニブを含む、トランスフェクション中の再配列（RET）の阻害剤、(viii) チロシン-タンパク質キナーゼ Met（MET）阻害剤（例えば、テポチニブ、チバンチニブ、カボザニチニブ、及びクリゾチニブ）、(ix) 未分類リンパ腫キナーゼ（anaplastic lymphoma kinase、ALK）阻害剤（例えば、エンサルチニブ、セリチニブ、ロラチニブ、クリゾチニブ、及びブリガチニブ）、(x) 本明細書の他の箇所に記載される RAS シグナ

ル伝達経路の阻害剤（例えば、K R A S、H R A S、R A F、M E K、E R Kの阻害剤）、（x i）F L T-3阻害剤（例えば、ギルテリチニブ）、（x i i）T r o p-2の阻害剤、（x i i i）J A K／S T A T経路の阻害剤、例えば、トファシチニブ及びルキシロチニブを含むJ A K阻害剤、又はナパブカシンなどのS T A T阻害剤、（x i v）N F-k Bの阻害剤、（x v）細胞周期キナーゼ阻害剤（例えば、フラボピリドール）、（x v i）ホスファチジルイノシトールキナーゼ（phosphatidylinositol kinase、P I 3 K）阻害剤、並びに（x i x）タンパク質キナーゼB（A K T）阻害剤（例えば、カピバセルチブ、ミランセルチブ）が挙げられる。1つ以上の実施形態では、追加の治療薬は、E G F R、V E G F R、H E R-2、H E R-3、B R A F、R E T、M E T、A L K、R A S（例えば、K R A S、M E K、E R K）、F L T-3、J A K、S T A T、N F-k B、P I 3 K、A K T、又はそれらの任意の組み合わせの阻害剤を含む。

10

【0159】

いくつかの実施形態では、追加の治療薬のうちの1つ以上は、R A Sシグナル伝達阻害剤である。R A Sファミリーの遺伝子、例えば、H R A S、K R A S、及びN R A Sの発がん性変異は、様々ながんに関連している。例えば、K R A Sファミリーの遺伝子において、とりわけ、G 1 2 C、G 1 2 D、G 1 2 V、G 1 2 A、G 1 3 D、Q 6 1 H、G 1 3 C、及びG 1 2 Sの変異は、複数の腫瘍タイプで観察されている。変異体R A Sシグナル伝達の阻害について、直接的及び間接的な阻害戦略が調査されてきた。間接的な阻害剤は、R A Sシグナル伝達経路におけるR A S以外のエフェクターを標的とし、これには、R A F、M E K、E R K、P I 3 K、P T E N、S O S（例えば、S O S 1）、m T O R C 1、S H P 2（P T P N 1 1）、及びA K Tの阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。開発中の間接的な阻害剤の非限定的な例としては、R M C-4 6 3 0、R M C-5 8 4 5、R M C-6 2 9 1、R M C-6 2 3 6、J A B-3 0 6 8、J A B-3 3 1 2、T N O 1 5 5、R L Y-1 9 7 1、B I 1 7 0 1 9 6 3が挙げられる。R A S変異体の直接的な阻害剤もまた、探求されており、一般に、K R A S-G T P複合体又はK R A S-G D P複合体を標的とする。開発中の例示的な直接的なR A S阻害剤としては、ソトラシブ（A M G 5 1 0）、M R T X 8 4 9、m R N A-5 6 7 1、及びA R S 1 6 2 0が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、1つ以上のR A Sシグナル伝達阻害剤は、R A F阻害剤、M E K阻害剤、E R K阻害剤、P I 3 K阻害剤、P T E N阻害剤、S O S 1阻害剤、m T O R C 1阻害剤、S H P 2阻害剤、及びA K T阻害剤からなる群から選択される。他の実施形態では、1つ以上のR A Sシグナル伝達阻害剤は、R A S変異体を直接的に阻害する。

20

30

【0160】

いくつかの実施形態では、追加の治療薬のうちの1つ以上は、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ（P I 3 K）の阻害剤、特にP I 3 K γ アイソフォームの阻害剤である。P I 3 K γ 阻害剤は、骨髄系細胞の調節を通じて、例えば、抑制性骨髄系細胞を阻害し、免疫抑制性腫瘍浸潤マクロファージを弱めることによって、又はマクロファージ及び樹状細胞を刺激して、有効なT細胞応答に寄与するサイトカインを作製し、その結果がんの発達及び拡大の減少をもたらすことによって、抗がん免疫応答を刺激することができる。例示的なP I 3 K γ 阻害剤としては、コパンリシブ、デュベリシブ、A T-1 0 4、Z X-1 0 1、テナリシブ、エガネリシブ、S F-1 1 2 6、A Z D 3 4 5 8、及びピクチリシブが挙げられる。いくつかの実施形態では、F cエフェクター機能が低減又は消失した抗T I G I T抗体（例えば、ドムバナリマブ）は、国際公開第2 0 2 0／0 2 4 7 4 9 6号に記載されている1つ以上のP I 3 K γ 阻害剤と組み合わせることができる。

40

【0161】

いくつかの実施形態では、追加の治療薬のうちの1つ以上は、アルギナーゼの阻害剤である。アルギナーゼは、炎症によって引き起こされる免疫機能不全、腫瘍免疫逃避、免疫抑制及び感染疾患の免疫病理の原因であるか、又はそれらに関与することのいずれかが示されている。例示的なアルギナーゼ化合物としては、C B-1 1 5 8及びO A T-1 7 4 6が挙げられる。いくつかの実施形態では、F cエフェクター機能が低減又は消失した抗

50

TIGIT抗体（例えば、ドムバナリマブ）は、国際公開第2019/173188号及び同第2020/102646号に記載されている1つ以上のアルギナーゼ阻害剤と組み合わせることができる。

【0162】

いくつかの実施形態では、追加の治療薬のうちの1つ以上は、発がん性転写因子の阻害剤又は発がん性転写因子リプレッサーの活性化因子である。好適な薬剤は、発現レベル（例えば、RNAi、siRNAなど）で、物理的分解を介して、タンパク質／タンパク質レベルで、タンパク質／DNAレベルで、又は活性化／阻害ポケットに結合することによって作用し得る。非限定的な例としては、MLL複合体の1つ以上のサブユニット（例えば、HDAC、DOT1L、BRD4、メニン、LEDGF、WDR5、KDM4C（JMJD2C）及びPRMT1）の阻害剤、低酸素誘導因子（HIF）転写因子の阻害剤などが挙げられる。

10

【0163】

いくつかの実施形態では、追加の治療薬のうちの1つ以上は、低酸素誘導因子（HIF）転写因子、特にHIF-2 α の阻害剤である。例示的なHIF-2 α 阻害剤としては、ベルズチファン、ARO-HIF2、PT-2385、AB521、並びに国際出願2021113436号及び同第2021188769号に記載されているものが挙げられる。いくつかの実施形態では、Fcエフェクター機能が低減又は消失した抗TIGIT抗体（例えば、ドムバナリマブ）は、国際公開第2021188769号に記載されている1つ以上のHIF-2 α 阻害剤と組み合わせることができる。

20

【0164】

いくつかの実施形態では、追加の治療薬のうちの1つ以上は、アネキセレクト（AXL）の阻害剤である。AXLシグナル伝達経路は、腫瘍成長及び転移に関連しており、様々ながん療法に対する耐性を媒介すると考えられている。TAMファミリー内の他のキナーゼ（すなわち、TYRO3、MERTK）、並びにとりわけ、MET、FLT3、RON、及びAURORAを含む他の受容体チロシンキナーゼも阻害する、開発中の様々なAXL阻害剤が存在する。例示的なマルチキナーゼ阻害剤としては、シトラバチニブ、レバスチニブ、グレサチニブ、ギルテリチニブ、メレスチニブ、カボザンチニブ、フォレチニブ、BMS777607、LY2801653、S49076、GSK1363089、及びRXDX-106が挙げられる。AXL特異的阻害剤もまた開発されており、例えば、DS-1205、SGI-7079、SLC-391、TP-0903（すなわち、デュベルマチニブ）、BGB324（すなわち、ベムセンチニブ）及びDP3975を含む小分子阻害剤；抗AXL抗体、例えば、ADCT-601；及び抗体薬物コンジュゲート（ADC）、例えば、BA3011である。AXLシグナル伝達を阻害する別の戦略は、AXLのリガンドであるGAS6を標的化することを含む。例えば、AVB-500は、GAS6リガンドに結合し、それによってAXLシグナル伝達を阻害するFc融合タンパク質として開発中である。

30

【0165】

いくつかの実施形態では、追加の治療薬のうちの1つ以上は、p21活性化キナーゼ4（PAK4）の阻害剤である。PAK4過剰発現は、特にPD-1療法に耐性であるものを含む、様々ながんタイプにわたって示されている。承認されているPAK4阻害剤はないが、いくつかが開発中であり、二重PAK4/NAMPT阻害剤活性、例えば、ATG-019及びKPT-9274を示す。いくつかの実施形態では、本開示による化合物は、PAK4選択的阻害剤と組み合わせられる。いくつかの実施形態では、本開示による化合物は、PAK4/NAMPT二重阻害剤、例えば、ATG-019又はKPT-9274と組み合わせられる。

40

【0166】

いくつかの実施形態では、追加の治療薬のうちの1つ以上は、（i）酵素ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼを阻害する薬剤（例えば、オラパリブ、ニラパリブ及びルカパリブなど）；（ii）タンパク質のBcl-2ファミリーの阻害剤（例えば、ベネトクラ

50

クス、ナビトクラックスなど) ; (i i i) M C L - 1 の阻害剤 ; (i v) C D 4 7 - S I R P α 経路の阻害剤 (例えば、抗 C D 4 7 抗体) ; (v) イソクエン酸デヒドロゲナーゼ (I D H) 阻害剤、例えば、 I D H - 1 又は I D H - 2 阻害剤 (例えば、イボシデニブ、エナジデニブなど) である。

【 0 1 6 7 】

いくつかの実施形態では、追加の治療薬のうちの 1 つ以上は、免疫療法剤である。がんの治療に有用な免疫療法剤は、典型的には、がん細胞に対する免疫応答を誘発又は増幅する。好適な免疫療法剤の非限定的な例としては免疫調節剤 ; 細胞免疫療法 ; ワクチン ; 遺伝子療法 ; A T P - アデノシン軸標的化剤 ; 免疫チェックポイントモジュレーターが挙げられる。A T P - アデノシン軸標的化剤は、上記に記載されている。免疫調節剤、細胞免疫療法、ワクチン、遺伝子療法、及び免疫チェックポイントモジュレーターは、以下に更に記載される。

10

【 0 1 6 8 】

いくつかの実施形態では、追加の治療薬のうちの 1 つ以上は、免疫療法剤、より具体的には、サイトカイン又はケモカイン、例えば、 I L 1、 I L 2、 I L 1 2、 I L 1 8、 E L C / C C L 1 9、 S L C / C C L 2 1、 M C P - 1、 I L - 4、 I L - 1 8、 T N F、 I L - 1 5、 M D C、 I F N α / β、 M - C S F、 I L - 3、 G M - C S F、 I L - 1 3、及び抗 I L - 1 0 ; 細菌リポ多糖 (L P S) ; 抗原提示細胞を活性化し、主要組織適合受容体 (T L R) アゴニスト、メバロン酸経路のアнтаゴニスト、 S T I N G のアゴニストを含むが、これらに限定されない主要組織適合性複合体分子上の抗原エピトープの提示を促進する有機又は無機アジュバント ; インドールアミン 2 , 3 - ジオキシゲナーゼ 1 (I D O 1) 阻害剤及び免疫刺激性オリゴヌクレオチド、並びに他の T 細胞アジュバントである。

20

【 0 1 6 9 】

いくつかの実施形態では、追加の治療薬のうちの 1 つ以上は、免疫療法剤、より具体的には細胞療法である。細胞療法は、生存細胞が対象に投与される治療の形態である。特定の実施形態では、追加の治療薬のうちの 1 つ以上は、免疫系を活性化又は抑制する細胞免疫療法である。がんの治療に有用な細胞免疫療法は、典型的には、免疫応答を誘発又は増幅する。細胞は、 1 つ以上の対象から収集された自己免疫細胞又は同種免疫細胞 (例えば、単球、マクロファージ、樹状細胞、 N K 細胞、 T 細胞など) であり得る。代替的に、細胞は、免疫前駆細胞 (例えば、リンパ系前駆細胞、骨髄系前駆細胞、一般的な樹状細胞前駆細胞、幹細胞、人工多能性幹細胞など) から産生される「(再) プログラムされた」同種異系免疫細胞であり得る。いくつかの実施形態では、そのような細胞は、異なるエフェクター機能及び / 又は成熟マーカーを有する細胞の拡大されたサブセット (例えば、適応メモリー N K 細胞、腫瘍浸潤リンパ球、未成熟樹状細胞、単球由来樹状細胞、形質細胞様樹状細胞、従来の樹状細胞 (古典的樹状細胞と呼ばれることもある)、 M 1 マクロファージ、 M 2 マクロファージなど) であってもよく、細胞を特異的抗原に標的化するように、及び / 又は細胞の抗腫瘍効果を増強するように遺伝子改変されてもよく (例えば、操作された T 細胞受容体 (T C R) 細胞療法、キメラ抗原受容体 (C A R) 細胞療法、抗原負荷樹状細胞のリンパ節ホーミングなど)、腫瘍関連抗原の発現を増加させるように操作されてもよく、又はそれらの任意の組み合わせであってもよい。細胞療法の非限定的なタイプには、 C A R - T 細胞療法、 C A R - N K 細胞療法、 T C R 療法、及び樹状細胞ワクチンが含まれる。例示的な細胞免疫療法としては、シプリューセル - T、ティファゲンレクロイセル、リソカブタゲン・マラロイセル、イデカブタゲン・ピロイセル、プレクサッカブタゲン・オートロイセル、及びアキシカブタゲン・シロロイセル、並びに C T X 1 1 0、 J C A R 0 1 5、 J C A R 0 1 7、 M B - C A R T 1 9 . 1、 M B - C A R T 2 0 . 1、 M B - C A R T 2 0 1 9 . 1、 U n i C A R 0 2 - T - C D 1 2 3、 B M C A - C A R - T、 J N J - 6 8 2 8 4 5 2 8、 B N T 2 1 1、及び N K - 9 2 / 5 . 2 8 . z が挙げられる。

30

40

【 0 1 7 0 】

50

いくつかの実施形態では、追加の治療薬のうちの1つ以上は、免疫療法剤、より具体的には遺伝子療法である。遺伝子療法は、内因性遺伝子の発現を改変するために、又はタンパク質の異種発現（例えば、低分子干渉RNA（siRNA）剤、二本鎖RNA（dsRNA）剤、マイクロRNA（miRNA）剤、ウイルス又は細菌遺伝子送達など）をもたらすために、対象又は対象の細胞にエキスポで投与される組換え核酸、並びに核酸成分（例えば、メガヌクレアーゼ、ジンクフィンガーヌクレアーゼ、TALヌクレアーゼ、CRISPR/Casヌクレアーゼなど）、腫瘍溶解性ウイルスなどを含んでも含まなくてもよい遺伝子編集療法を含む。がん治療において有用であり得る遺伝子療法の非限定的な例としては、Gendicine（登録商標）（rAd-p53）、Oncorine（登録商標）（rAD5-H101）、talimogene laherparepvec、Mx-dnG1、ARO-HIF2（Arrowhead）、CTX110（CRISPR Therapeutics）、CTX120（CRISPR Therapeutics）、及びCTX130（CRISPR Therapeutics）が挙げられる。

10

【0171】

いくつかの実施形態では、追加の治療薬のうちの1つ以上は、免疫療法剤、より具体的には免疫チェックポイントを調節する薬剤である。免疫チェックポイントは、免疫細胞（例えば、B細胞、T細胞、NK細胞など）の機能に直接影響を及ぼす一連の阻害経路及び刺激経路である。免疫チェックポイントは、免疫細胞の表面上のタンパク質がそれらの同族リガンドを認識して結合するときに関与する。本発明は、刺激経路若しくは共刺激経路のアゴニスト及び／又は阻害経路のアнтаゴニストと組み合わせた、本明細書に記載のFcエフェクター機能が低減又は消失した抗TIGIT抗体（例えば、ドムバナリマブ）の使用を企図する。刺激経路又は共刺激経路のアゴニスト及び阻害経路のアнтаゴニストは、腫瘍微小環境内の別個の免疫抑制経路を克服し、制御性T細胞を阻害し、T細胞アネルギー若しくは疲弊を逆転／防止し、腫瘍部位における自然免疫活性化及び／若しくは炎症を誘発し、又はそれらの任意の組み合わせを行うための薬剤としての有用性を有し得る。

20

【0172】

いくつかの実施形態では、追加の治療薬のうちの1つ以上は、免疫チェックポイント阻害剤である。本明細書で使用される場合、「免疫チェックポイント阻害剤」という用語は、阻害性又は共阻害性免疫チェックポイントのアнтаゴニストを指す。「免疫チェックポイント阻害剤」、「チェックポイント阻害剤」及び「CPI」という用語は、本明細書において互換的に使用され得る。免疫チェックポイント阻害剤は、受容体－リガンド結合を妨害し、及び／又は受容体シグナル伝達を変化させることによって、阻害性又は共阻害性免疫チェックポイントに拮抗し得る。一部のものは様々な種類のがん細胞において選択的に上方制御され、遮断され得る、免疫チェックポイント（リガンド及び受容体）の例としては、PD-1（プログラム細胞死タンパク質1）；PD-L1（PD1リガンド）；BTLA（B及びTリンパ球減弱化因子）；CTLA-4（細胞傷害性Tリンパ球関連抗原4）；TIM-3（T細胞免疫グロブリン及びムチンドメイン含有タンパク質3）；LAG-3（リンパ球活性化遺伝子3）；TIGIT（Ig及びITIMドメインを有するT細胞免疫受容体）；CD276（B7-H3）、PD-L2、ガレクチン9、CEACAM-1、BTLA、CD69、ガレクチン-1、CD113、GPR56、VISTA、2B4、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM-1、及びTIM-4、並びにそれらの構造的特徴に基づいて2つのクラス：i）キラー細胞免疫グロブリン様受容体（KIR）、及びii）C型レクチン受容体（II型膜貫通受容体ファミリーのメンバー）に分類することができるキラー阻害受容体が挙げられる。他のあまり十分に定義されていない免疫チェックポイントもまた企図され、それらは文献に記載されており、受容体（例えば、2B4（CD244としても知られている）受容体）並びにリガンド（例えば、ある特定のB7ファミリー阻害性リガンド、例えば、B7-H3（CD276としても知られている）及びB7-H4（B7-S1、B7x、及びVCTN1としても知られている））の両方が挙げられる。[Pardoll, (April 2012) Natur

30

40

50

e Rev. Cancer 12:252-64 参照]。

【0173】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4アンタゴニストである。更なる実施形態では、CTLA-4アンタゴニストは、アンタゴニストCTLA-4抗体であり得る。好適なアンタゴニストCTLA-4抗体としては、例えば、イピリマブ又はトレメリマブ又はザリフレリマブなどの単一特異性抗体、並びにMED15752及びKN046などの二重特異性抗体が挙げられる。

【0174】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1アンタゴニストである。更なる実施形態では、PD-1アンタゴニストは、アンタゴニストPD-1抗体であり得る。好適なアンタゴニストPD-1抗体としては、例えば、ブジガリマブ、カムレリズマブ、コシベリマブ、ドスタリマブ、セミプリマブ、エザベンリマブ（BI-754091）、MED1-0680（AMP-514；国際公開第2012/145493号）、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピディリズマブ（CT-011）、レチファンリマブ、ササンリマブ、スパルタリズマブ、シンチリマブ、チスレリズマブ、トリパリマブ、及びジムベレマブなどの単一特異性抗体；並びにLY3434172などの二重特異性抗体が挙げられる。なお更なる実施形態では、PD-1アンタゴニストは、IgG1のFc部分に融合したPD-L2の細胞外ドメイン（B7-DC）から構成される組換えタンパク質（AMP-224）であり得る。特定の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、ジムベレマブである。

【0175】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1アンタゴニストである。更なる実施形態では、PD-1アンタゴニストは、アンタゴニストPD-L1抗体小分子又はペプチドであり得る。好適なアンタゴニストPD-L1抗体には、例えば、アベルマブ、アテゾリズマブ、バルスチリマブ、デュルバルマブ、BMS-936559、及びエンバフォリマブなどの単一特異性抗体、並びにLY3434172及びKN046などの二重特異性抗体が含まれる。

【0176】

いくつかの実施形態では、追加の治療薬のうちの1つ以上は、刺激性又は共刺激性免疫チェックポイントを活性化する。刺激性又は共刺激性免疫チェックポイント（リガンド及び受容体）の例としては、B7-1、B7-2、CD28、4-1BB（CD137）、4-1BBL、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27、CD40、DR3及びCD2が挙げられる。

【0177】

いくつかの実施形態では、刺激性又は共刺激性免疫チェックポイントを活性化する薬剤は、CD137（4-1BB）アゴニストである。更なる実施形態では、CD137アゴニストは、アゴニストCD137抗体であり得る。好適なCD137抗体としては、例えば、ウレルマブ及びPF-05082566（国際公開第12/32433号）が挙げられる。いくつかの実施形態では、刺激性又は共刺激性免疫チェックポイントを活性化する薬剤は、GITRアゴニストである。更なる実施形態では、GITRアゴニストは、アゴニストGITR抗体であり得る。好適なGITR抗体としては、例えば、BMS-986153、BMS-986156、TRX-518（国際公開第06/105021号、同第09/009116号）及びMK-4166（国際公開第11/028683号）が挙げられる。いくつかの実施形態では、刺激性又は共刺激性免疫チェックポイントを活性化する薬剤は、OX40アゴニストである。更なる実施形態では、OX40アゴニストは、アゴニストOX40抗体であり得る。好適なOX40抗体としては、例えば、MED1-6383、MED1-6469、MED1-0562、PF-04518600、GSK3174998、BMS-986178、及びMOXR0916が挙げられる。いくつかの実施形態では、刺激性又は共刺激性免疫チェックポイントを活性化する薬剤は、CD40アゴニストである。更なる実施形態では、CD40アゴニストは、ダセツズマブ、セリ

クレルマブ、APX005M、ADC-1013、又はCDX-1140などのアゴニストCD40抗体であり得る。いくつかの実施形態では、刺激性又は共刺激性免疫チェックポイントを活性化する薬剤は、CD27アゴニストである。更なる実施形態では、CD27アゴニストは、アゴニストCD27抗体であり得る。好適なCD27抗体としては、例えば、バルリルマブが挙げられる。

【0178】

いくつかの実施形態では、追加の療法のうちの1つ以上は、免疫療法剤、より具体的にはシグナル伝達阻害剤である。免疫細胞機能に影響を及ぼす細胞内シグナル伝達分子もまた、抗腫瘍免疫を改善するための好適な標的であり得る。例えば、追加の療法のうちの1つ以上は、細胞内シグナル伝達分子の阻害剤であり得、造血前駆体キナーゼ1（HPK1）の阻害剤である。HPK1は、T細胞抗原受容体によって生成される活性化シグナルの負の調節因子として機能するセリン／スレオニンキナーゼである。別の例として、追加の療法のうちの1つ以上は、TCRシグナル伝達の調節に関与するE3ユビキチンリガーゼであるCbl-bの阻害剤（例えば、AP401）であり得る。別の例として、追加の療法のうちの1つ以上は、ジアシルグリセロールキナーゼ（DGK）の阻害剤であり得る。いくつかの実施形態では、阻害剤は、小分子である。臨床開発における小分子HKP1阻害剤の非限定的な例としては、CFI-402411及びBGB-15025が挙げられる。臨床開発中のCbl-b阻害剤の非限定的な例としては、AP401が挙げられる。

【0179】

いくつかの実施形態では、追加の治療薬のうちの1つ以上は、免疫抑制免疫細胞を阻害又は枯渇させる薬剤である。例えば、免疫抑制性マクロファージ又は単球を阻害又は枯渇させるために、薬剤は、CSF-1Rアンタゴニスト、例えば、RG7155（国際公開第11/70024号、同第11/107553号、同第11/131407号、同第13/87699号、同第13/119716号、同第13/132044号）又はFPA-008（国際公開第11/140249号、同第13169264号）を含むCSF-1Rアンタゴニスト抗体、又は国際公開第14/036357号に開示される抗体を含むCSF-1Rアンタゴニスト抗体であり得る。

【0180】

いくつかの実施形態では、各追加の治療薬は、独立して、化学療法剤、放射性医薬品、ホルモン療法、エピジェネティックモジュレーター、標的化剤、免疫療法剤、細胞療法、又は遺伝子療法であり得る。例えば、一実施形態では、本開示は、1つ以上の化学療法剤及び任意選択的で1つ以上の追加の治療薬との組み合わせにおいて、Fcエフェクター機能が低減又は消失した抗TIGIT抗体（例えば、ドムバナリマブ）の使用を企図し、各追加の治療薬は、独立して、放射性医薬品、ホルモン療法、標的化剤、免疫療法剤、細胞療法又は遺伝子療法である。別の実施形態では、本開示は、1つ以上の化学療法剤及び任意選択的で1つ以上の追加の治療薬との組み合わせにおいて、本開示のFcエフェクター機能が低減又は消失した抗TIGIT抗体（例えば、ドムバナリマブ）の使用を企図し、各追加の治療薬は、独立して、標的化剤、免疫療法剤、又は細胞療法である。別の実施形態では、本開示は、1つ以上の化学療法剤並びに（i）BCR-ABLキナーゼ阻害剤、（ii）EGFR阻害剤（例えば、EGFR TKI又は抗EGFR抗体）、（iii）HER-2/neu受容体阻害剤、（iv）抗血管新生剤（例えば、抗VEGF抗体、VEGFR TKI、VEGFキナーゼ阻害剤など）；（v）AKT阻害剤、（vi）BRAF阻害剤、（vii）RET阻害剤、（viii）MET阻害剤、及び（ix）ALK阻害剤から独立して選択される1つ以上の阻害剤、並びに任意選択的に1つ以上の追加の治療薬との組み合わせにおいて、本開示のFcエフェクター機能が低減又は消失した抗TIGIT抗体（例えば、ドムバナリマブ）の使用を企図し、各追加の治療薬は、独立

10

20

30

40

50

して、標的化剤、免疫療法剤、又は細胞療法である。別の実施形態では、本開示は、1つ以上の免疫療法剤及び任意選択的で1つ以上の追加の治療薬との組み合わせにおいて、本開示のFcエフェクター機能が低減又は消失した抗TIGIT抗体（例えば、ドムバナリマブ）の使用を企図し、各追加の治療薬は、独立して、放射性医薬品、ホルモン療法、標的化剤、化学療法剤、細胞療法又は遺伝子療法である。別の実施形態では、本開示は、1つ以上の免疫療法剤及び1つ以上の化学療法剤及び任意選択的で1つ以上の追加の治療薬との組み合わせにおいて、本開示のFcエフェクター機能が低減又は消失した抗TIGIT抗体（例えば、ドムバナリマブ）の使用を企図し、各追加の治療薬は、独立して、放射性医薬品、ホルモン療法、標的化剤、細胞療法又は遺伝子療法である。別の実施形態では、本開示は、1つ以上の免疫療法剤及び任意選択的で1つ以上の追加の治療薬との組み合わせにおいて、本開示のFcエフェクター機能が低減又は消失した抗TIGIT抗体（例えば、ドムバナリマブ）の使用を企図し、各追加の治療薬は、独立して、化学療法剤、標的化剤、又は細胞療法である。別の実施形態では、本開示は、1つ以上の免疫チェックポイント阻害剤及び／又は1つ以上のATP-アデノシン軸標的化剤、及び任意選択的で1つ以上の追加の治療薬との組み合わせにおいて、本開示のFcエフェクター機能が低減又は消失した抗TIGIT抗体（例えば、ドムバナリマブ）の使用を企図し、各追加の治療薬は、独立して、化学療法剤、標的化剤、免疫療法剤、又は細胞療法である。別の実施形態では、本開示は、1つ以上の免疫チェックポイント阻害剤及び／又は1つ以上のATP-アデノシン軸標的化剤、及び／又は1つ以上の化学療法剤、及び任意選択的で1つ以上の追加の治療薬との組み合わせにおいて、本開示のFcエフェクター機能が低減又は消失した抗TIGIT抗体（例えば、ドムバナリマブ）の使用を企図し、各追加の治療薬は、独立して、標的化剤、免疫療法剤、又は細胞療法である。別の実施形態では、本開示は、1つ以上の免疫チェックポイント阻害剤及び／又は1つ以上のATP-アデノシン軸標的化剤、並びに（i）BCR-ABLキナーゼ阻害剤、（ii）EGFR阻害剤（例えば、EGFR TKI又は抗EGFR抗体）、（iii）HER-2/neu受容体阻害剤、（iv）抗血管新生剤（例えば、抗VEGF抗体、VEGFR TKI、VEGFキナーゼ阻害剤など）；（v）AKT阻害剤、（vi）BRAF阻害剤、（vii）RET阻害剤、（viii）MET阻害剤、及び（ix）ALK阻害剤から独立して選択される1つ以上の阻害剤との組み合わせにおいて、本開示のFcエフェクター機能が低減又は消失した抗TIGIT抗体（例えば、ドムバナリマブ）の使用を企図する。上記（a）の更なる実施形態では、標的化剤は、PI3K阻害剤、アルギナーゼ阻害剤、HIF2 α 阻害剤、AXL阻害剤、PAK4阻害剤、又は抗血管新生剤であり得、（b）免疫療法剤は、ATP-アデノシン軸標的化剤、サイトカイン療法、免疫チェックポイント阻害剤、又はそれらの組み合わせであり、（c）ATP-アデノシン軸標的化剤は、A_{2a}R及び／若しくはA_{2b}Rアンタゴニスト、CD73阻害剤、又はCD39阻害剤であり、（d）ATP-アデノシン軸標的化剤は、エトラマデナント又はクエムリクルスタットであり、（e）免疫療法剤は、ブジガリマブ、カムレリズマブ、コシベリマブ、ドスタリマブ、セミプリマブ、エザベンリマブ、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピディリズマブ、ピディリズマブ、レチファンリマブ、ササンリマブ、スパルタリズマブ、シンチリマブ、チスレリズマブ、トリパリマブ、ジムベレマブ、LY3434172、アベルマブ、アテゾリズマブ、バルスチリマブ、デュルバルマブ、エンバフォリマブ、LY3434172及びKN046からなる群から任意選択的に選択される抗PD-1アンタゴニスト抗体又は抗PD-1アンタゴニスト抗体であり、（f）免疫療法剤は、ジムベレマブであり、（g）抗血管新生剤は、パゾパニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、ベバシズマブ、アキシチニブ、レンバチニブ、チボザニブ、又はカボザンチニブであり、又は（h）それらの任意の組み合わせである。上記のなお更なる実施形態では、本開示は、エトラマデナント、クエムリクルスタット、ジムベレマブ、又はそれらの任意の組み合わせとの組み合わせにおける、本開示のFcエフェクター機能が低減又は消失した抗TIGIT抗体（例えば、ドムバナリマブ）の使用を企図する。上記の前述の実施形態の更なるいずれかでは、抗TIGIT抗体は、ドムバナリマブであり得る。

10

20

30

40

50

【0181】

特定の実施形態では、本開示は、 $A_{2a}R$ アンタゴニスト、 $A_{2b}R$ アンタゴニスト、 $A_{2a}R$ 及び $A_{2b}R$ のアンタゴニスト、 $CD73$ 阻害剤、 $CD39$ 阻害剤、 $HIF2\alpha$ 阻害剤、 AXL 阻害剤、 $HPK1$ 阻害剤、 $PI3K$ 阻害剤、免疫チェックポイント阻害剤、又はそれらの組み合わせとの組み合わせにおけるドムバナリマブの使用を企図する。

【0182】

特定の実施形態では、本開示は、 $A_{2a}R$ アンタゴニスト、 $A_{2b}R$ アンタゴニスト、 $A_{2a}R$ 及び $A_{2b}R$ のアンタゴニスト、 $CD73$ 阻害剤、 $CD39$ 阻害剤、 $HIF2\alpha$ 阻害剤、 $PD-1$ アンタゴニスト、 $PD-L1$ アンタゴニスト、又はそれらの組み合わせとの組み合わせにおけるドムバナリマブの使用を企図する。

10

【0183】

特定の実施形態では、本開示は、 $A_{2a}R$ アンタゴニスト、 $A_{2b}R$ アンタゴニスト、 $A_{2a}R$ 及び $A_{2b}R$ のアンタゴニスト、 $CD73$ 阻害剤、 $CD39$ 阻害剤、 $HIF2\alpha$ 阻害剤、 $PD-1$ アンタゴニスト、 $PD-L1$ アンタゴニスト、又はそれらの組み合わせとの組み合わせにおけるドムバナリマブの使用を企図する。

【0184】

特定の実施形態では、本開示は、 $PD-1$ アンタゴニスト又は $PD-L1$ アンタゴニストと組み合わせたドムバナリマブの使用を企図する。

【0185】

特定の実施形態では、本開示は、 $CTLA-4$ アンタゴニストと組み合わせたドムバナリマブの使用を企図する。

20

【0186】

追加の治療薬の選択は、特定のがん及び／又は対象のがんの変異状態及び／又は疾患のステージについての現在の標準治療によって知らされ得る。詳細な標準治療ガイドラインは、例えば、National Comprehensive Cancer Network (NCCN) によって公開されている。例えば、NCCN Colon Cancer v3.2021、NCCN Hepatobiliary Cancer v5.2021、NCCN Kidney Cancer、v3.2022、NCCN NSCLC v7.2021、NCCN Pancreatic Adenocarcinoma v2.2021、NCCN Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers v4.2021、NCCN Gastric Cancer v5.2021、Cervical Cancer v1.2022、Ovarian Cancer / Fallopian Tube Cancer / Primary Peritoneal Cancer v3.2021を参照されたい。

30

【0187】

V. 医薬組成物

がん及び他の疾患の治療又は予防における使用のための医薬組成物が本明細書において提供される。医薬組成物は、 $Fc\gamma R$ に結合する能力が低減しているか、又は $Fc\gamma R$ 、特に活性化 $Fc\gamma R$ に結合できない抗 $TIGIT$ 抗体（例えば、ドムバナリマブ又はセクションIIIの別の抗体）を含む。

40

【0188】

「有効成分としてドムバナリマブ又はその断片若しくはバリエーションを含む」という句は、有効成分の少なくとも1つとしてドムバナリマブ又はその断片若しくはバリエーションを含むことを意味し、抗体のその割合を限定するものではない。同様に、「 Fc エフェクター機能が低減又は消失した抗 $TIGIT$ 抗体を含む」という句及び開示される抗体の類似の説明は、有効成分の少なくとも1つとして抗 $TIGIT$ 抗体又はその断片若しくはバリエーションを含むことを意味し、抗体の割合を限定しない。加えて、本開示の医薬組成物はまた、抗 $TIGIT$ 抗体（例えば、ドムバナリマブ）又はその断片若しくはバリエーション又はその等価物と組み合わせて、がんの治療又は予防を増強する他の成分を含んでもよい。非限定的な例としては、チェックポイント阻害剤（CPI）、例えば、 $CTLA-4$ アンタゴ

50

ニスト、PD-1アンタゴニスト、PD-L1アンタゴニスト、又はそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。開示される抗TIGIT抗体（例えば、ドムバナリマブ）と組み合わせられ得る具体的なCPIとしては、イピリムマブ（YERVOY（登録商標））、ニボルマブ（OPDIVO（登録商標））、ペンブロリズマブ（KEYTRUDA（登録商標））、センプリマブ（LIBTAYO（登録商標））、アベルマブ（BAVENCIO（登録商標））、デュルバルマブ（IMFINZI（登録商標））、アテゾリズマブ（TECENTRIQ（登録商標））、及びジムベレマブ（AB122）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0189】

本開示の抗TIGIT抗体（例えば、ドムバナリマブ又はその断片若しくはバリエーション又はその等価物）の医薬組成物は、製剤として調製され得る（例えば、Remington's Pharmaceutical Science, Mark Publishing Company, Easton, USA参照）。医薬組成物は、一般に、抗体に加えて担体及び／又は添加剤を含む。例えば、いくつかの実施形態では、医薬組成物は、1つ以上の界面活性剤（例えば、PEG及びTween（登録商標））、賦形剤、抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸）、着色剤、香味剤、防腐剤、安定剤、緩衝剤（例えば、リン酸、クエン酸、及び他の有機酸）、キレート剤（例えば、EDTA、ペンテト酸）、懸濁化剤、等張化剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、流動性促進剤、矯味剤、軽質無水ケイ酸、ラクトース、結晶セルロース、マンニトール、デンプン、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、中鎖脂肪酸トリグリセリド、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、スクロース、カルボキシメチルセルロース、コーンスターチ、及び無機塩を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、1つ以上の他の低分子量ポリペプチド、タンパク質、例えば、血清アルブミン、ゼラチン、及び免疫グロブリンを含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、グリシン、グルタミン、ヒスチジン、アスパラギン、アルギニン、及びリジンなどの1つ以上のアミノ酸を含む。

【0190】

抗TIGIT抗体（例えば、ドムバナリマブ又はその断片若しくはバリエーション）は、注射用水溶液として調製されてもよく、抗TIGIT抗体（例えば、ドムバナリマブ又はその断片若しくはバリエーション）は、例えば、生理食塩水、デキストロース、又は他の賦形剤若しくは等張化剤（すなわち、等張化剤）を含有する等張液に溶解されてもよい。等張化剤としては、例えば、D-ソルビトール、D-マンノース、D-マンニトール、トレハロース、塩化ナトリウム、又はそれらの任意の組み合わせを挙げることができる。加えて、適当な緩衝液（Tris/Tris-HCl、ヒスチジン/ヒスチジンHCl等）、キレート剤（例えば、EDTA、ペンテト酸等）、防腐剤、可溶化剤、例えば、アルコール類（例えば、エタノール）、ポリアルコール類（例えば、プロピレングリコール、PEG等）、非イオン性界面活性剤（ポリソルベート80、HCO-50等）を併用してもよい。一実施形態では、抗TIGIT抗体は、約10mg/mL～約100mg/mLの抗体又は約20mg/mL～約60mg/mLの抗体、約10mM～約30mM又は約15～約30mMのヒスチジン/ヒスチジン-HClを含有する緩衝液、スクロース、デキストロース、トレハロース、ソルビトール、及びマンニトールからなる群から選択される約1%～約10%又は約4%～約10%（重量/体積）の賦形剤、約0mg/mL～約10mg/mLのNaCl、並びに約0.05mg/mL～約0.6mg/mLのポリソルベート80を含む水溶液として希釈のために製剤化され得る。一実施形態では、抗TIGIT抗体は、約10mg/mL～約100mg/mLの抗体、約10～約25mM又は約15～約25mMのHis/His-HClを含有する緩衝液、約3%～約10%（重量/体積）の安定剤（例えば、スクロース、デキストロース、マンニトールなど）、約0mg/mL～約10mg/mLの等張化剤（例えば、NaClなど）、及び約0.1mg/mL～約0.3mg/mLの非イオン性界面活性剤（例えば、ポリソルベート80）を含む水溶液

10

20

30

40

50

として注射のために製剤化され得る。一実施形態では、抗TIGIT抗体は、約10mg/mL～約100mg/mLの抗体、約10～約25mM又は約15～約25mMのHis/His-CIを含有する緩衝液、スクロース、デキストロース、及びマンニトールからなる群から選択される約5%～約10%（重量/体積）の賦形剤、約0mg/mL～約10mg/mLのNaCI、及び約0.1mg/mL～約0.3mg/mLのポリソルベート80を含む水溶液として注射のために製剤化され得る。一実施形態では、抗TIGIT抗体は、約20mg/mL～約60mg/mLの抗体、約10～約25mM又は約15～約25mMのHis/His-CIを含有する緩衝液、スクロース、デキストロース、及びマンニトールからなる群から選択される約5%～約10%（重量/体積）の賦形剤、約0mg/mL～約10mg/mLのNaCI、及び約0.1mg/mL～約0.3mg/mLのポリソルベート80を含む水溶液として注射のために製剤化され得る。一実施形態では、抗TIGIT抗体は、約20mg/mL～約60mg/mLの抗体、約15～約20mM又は約20mMのHis/His-CIを含有する緩衝液、スクロース、デキストロース、及びマンニトールからなる群から選択される約5%～約10%（重量/体積）の賦形剤、及び約0.1mg/mL～約0.2mg/mLのポリソルベート80を含む又はそれらからなる水溶液として注射のために製剤化され得る。一実施形態では、抗TIGIT抗体は、約20mg/mL～約60mg/mLの抗体、約15～約20mM又は約20mMのHis/His-CIを含有する緩衝液、約5%～約10%（重量/体積）のスクロース、及び約0.1mg/mL～約0.2mg/mLのポリソルベート80を含む又はそれらからなる水溶液として注射のために製剤化され得る。一実施形態では、抗TIGIT抗体は、約20mg/mL～約60mg/mLの抗体、約15～約20mM又は約20mMのHis/His-CIを含有する緩衝液、約8%（重量/体積）のスクロース、及び約0.2mg/mLのポリソルベート80を含む又はそれらからなる水溶液として注射のために製剤化され得る。前述の実施形態では、水溶液のpHは、好ましくは、約pH5.0～約pH6.0、約pH5.3～約pH6.0、約pH5.5～約pH6.0、約pH5.5～約pH5.8、又は約pH5.8である。前述のいくつかの実施形態では、抗TIGIT抗体は、ドムバナリマブ又はドムバナリマブの抗原結合断片若しくはドムバナリマブのバリエーションである。

10

20

30

【0191】

本開示の医薬組成物は、経口又は非経口のいずれかで投与することができるが、好ましくは非経口で投与される。具体的には、医薬組成物は、注射又は経皮投与によって患者に投与される。注射には、例えば、全身又は局所投与のための静脈内注射、静脈内注入、筋肉内注射、及び皮下注射が含まれる。本開示の目的のために、注射可能な医薬組成物は、未希釈製剤（例えば、「そのまま」使用される製剤）、又は投与前に生理食塩水（0.9%塩化ナトリウム）、デキストロース水溶液（例えば、5%デキストロース）などの生理溶液で希釈される製剤を含むことができる。

40

【0192】

いくつかの実施形態では、抗TIGIT抗体は、静脈内投与前の希釈のための水溶液として製剤化された、ドムバナリマブ、又はドムバナリマブの抗原結合断片若しくはドムバナリマブのバリエーションであり、水溶液は、約10mg/mL～約100mg/mLの抗体又は約20mg/mL～約60mg/mLの抗体、約10mM～約30mMのヒスチジン/ヒスチジン-HCIを含有する緩衝液、スクロース、トレハロース、ソルビトール、及びマンニトールからなる群から選択される約1%～約10%（重量/体積）の賦形剤、約0mg/mL～約10mg/mLのNaCI、並びに約0.05mg/mL～約0.6mg/mLのポリソルベート80又は約0.1mg/mL～約0.3mg/mLのポリソルベート80を含む又はそれらからなる。

50

【0193】

いくつかの実施形態では、抗TIGIT抗体は、静脈内投与前の希釈のための水溶液として製剤化された、ドムバナリマブ、又はドムバナリマブの抗原結合断片若しくはドムバナリマブのバリエーションであり、水溶液は、約10mg/mL～約100mg/mLの抗体又は約20mg/mL～約60mg/mLの抗体、約15mM～約30mMのヒスチジン/ヒスチジン-HClを含有する緩衝液、スクロース、トレハロース、ソルビトール、及びマンニトールからなる群から選択される約1%～約10%（重量/体積）の賦形剤、約0mg/mL～約10mg/mLのNaCl、並びに約0.05mg/mL～約0.6mg/mLのポリソルベート80又は約0.1mg/mL～約0.3mg/mLのポリソルベート80を含む又はそれらからなる。

【0194】

10

いくつかの実施形態では、抗TIGIT抗体は、静脈内投与前の希釈のための水溶液として製剤化された、ドムバナリマブ、又はドムバナリマブの抗原結合断片若しくはドムバナリマブのバリエーションであり、水溶液は、約10mg/mL～約100mg/mLの抗体又は約20mg/mL～約60mg/mLの抗体、約15mM～約20mMのヒスチジン/ヒスチジン-HClを含有する緩衝液、スクロース、トレハロース、ソルビトール、及びマンニトールからなる群から選択される約1%～約10%（重量/体積）の賦形剤、約0mg/mL～約10mg/mLのNaCl、並びに約0.05mg/mL～約0.6mg/mLのポリソルベート80又は約0.1mg/mL～約0.3mg/mLのポリソルベート80を含む又はそれらからなる。

【0195】

20

いくつかの実施形態では、抗TIGIT抗体は、静脈内投与前の希釈のための水溶液として製剤化された、ドムバナリマブ、又はドムバナリマブの抗原結合断片若しくはドムバナリマブのバリエーションであり、水溶液は、約20mg/mL～約60mg/mLの抗体、約15mM～約20mMのヒスチジン/ヒスチジン-HClを含有する緩衝液、スクロースから選択される約8%（重量/体積）の賦形剤、約0mg/mL～約10mg/mLのNaCl、並びに約0.05mg/mL～約0.6mg/mLのポリソルベート80又は約0.1mg/mL～約0.3mg/mLのポリソルベート80を含む又はそれらからなる。

【0196】

30

いくつかの実施形態では、抗TIGIT抗体は、静脈内投与前の希釈のための水溶液として製剤化された、ドムバナリマブ、又はドムバナリマブの抗原結合断片若しくはドムバナリマブのバリエーションであり、水溶液は、約20mg/mL～約60mg/mLの抗体、約20mMのヒスチジン/ヒスチジン-HClを含有する緩衝液、約8%（重量/体積）のスクロース、約0.2mg/mLのポリソルベート80を含む又はそれらからなる。いくつかの実施形態では、溶液のpHは、pH5.5～pH6.0、又は約pH5.8である。

【0197】

40

投与方法は、患者の年齢、体重及び状態に応じて適切に選択することができる。単回投与用量は、例えば、体重1kg当たり0.0001～100mgの範囲内の抗体（例えば、ドムバナリマブ、又は本明細書に記載の別の抗体）から選択することができる。例えば、抗体をヒト患者に静脈内投与する場合、抗体の用量は、0.01～100mg/kg体重、好ましくは0.05～100mg/kg体重、より好ましくは0.1～100mg/kg体重の範囲から選択することができる。いくつかの実施形態では、抗体は、例えば、約0.01～約50mg/kg、約0.05mg/kg～約50mg/kg、約0.1mg/kg～約50mg/kg、約0.1mg/kg～約40mg/kg、約0.1mg/kg～30mg/kg、約0.1mg/kg～約20mg/kg、約0.3mg/kg～50mg/kg、約0.3mg/kg～約40mg/kg、約0.3mg/kg～30mg/kg、約0.3mg/kg～約20mg/kg、約0.4mg/kg～50mg/kg、約0.4mg/kg～約40mg/kg、約0.4mg/kg～30mg/kg、約0.4mg/kg～約20mg/kg、約0.5mg/kg～50mg/kg、約0.5

50

mg/kg～約40mg/kg、約0.5mg/kg～30mg/kg、約0.5mg/kg～約20mg/kg体重の抗体（ドムバナリマブ、又は本明細書に記載の別の抗体）の用量で投与される。好ましい実施形態では、抗体は、0.1mg/kg～30mg/kg、0.5mg/kg～20mg/kg、0.5mg/kg～10mg/kg、1.0mg/kg～10mg/kg、10mg/kg～20mg/kg、10mg/kg～15mg/kg、又は15mg/kg～20mg/kgの範囲の用量で投与され得る。したがって、投与される用量は、0.1mg/kg、0.5mg/kg、1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、6mg/kg、7mg/kg、8mg/kg、9mg/kg、10mg/kg、11mg/kg、12mg/kg、13mg/kg、14mg/kg、15mg/kg、16mg/kg、17mg/kg、18mg/kg、19mg/kg、若しくは20mg/kg、又は前述の用量の間の任意の用量であり得る。特定の実施形態では、ドムバナリマブ又はその断片若しくはバリエーションの有効量は、約0.1mg/kg、約0.5mg/kg、約1mg/kg、約1.5mg/kg、約2mg/kg、約2.5mg/kg、約5.0mg/kg、約10.0mg/kg、約15.0mg/kg、又は約20.0mg/kgである。前述の用量の目的のために、これらの量は、必要に応じて、例えば、週1回、隔週1回（Q2W）、3週間に1回（Q3W）、又は4週間に1回（Q4W）などで投与され得る。いくつかの実施形態では、例えば、抗体は、10mg/kg Q2W、Q3W、又はQ4Wの用量で投与され得る。いくつかの実施形態では、抗体は、15mg/kg Q2W、Q3W、又はQ4Wの用量で投与され得る。いくつかの実施形態では、抗体は、20mg/kg Q2W、Q3W、又はQ4Wの用量で投与され得る。

10

20

【0198】

いくつかの実施形態では、抗体（例えば、ドムバナリマブ、又は本明細書に記載される別の抗体）の用量は、対象の体重に関係なく選択され得る。例えば、いくつかの実施形態では、抗体の用量は、対象の体重に関係なく、500mg～2000mgの抗体（例えば、ドムバナリマブ、又は本明細書に記載される別の抗体）の範囲内から選択され得る。いくつかの実施形態では、抗体の用量は、700mg～1800mgの範囲内から選択することができる。いくつかの実施形態では、抗体の用量は、700mg～1500mg、又は700mg～1400mgの範囲内から選択することができる。いくつかの実施形態では、抗体の用量は、1000mg～1500mgの範囲内から選択することができる。いくつかの実施形態では、抗体の用量は、1200mg～1500mgの範囲内から選択することができる。いくつかの実施形態では、抗体（例えば、ドムバナリマブ、又は本明細書に記載の別の抗体）の用量は、約500mg、約525mg、約550mg、約575mg、約600mg、約625mg、約650mg、約675mg、約700mg、約725mg、約750mg、約775mg、約800mg、約825mg、約850mg、約875mg、約900mg、約925mg、約950mg、約975mg、約1000mg、約1025mg、約1050mg、約1075mg、約1100mg、約1125mg、約1150mg、約1175mg、約1200mg、約1225mg、約1250mg、約1275mg、約1300mg、約1325mg、約1350mg、約1375mg、約1400mg、約1425mg、約1450mg、約1475mg、約1500mg、約1525mg、約1550mg、約1575mg、約1600mg、約1625mg、約1650mg、約1675mg、約1700mg、約1725mg、約1750mg、約1775mg、又は約1800mgであり得る。

30

40

【0199】

前述の治療方法のいずれかの目的のために、投与サイクルは、例えば、週2回、週1回、2週間毎に1回、3週間毎に1回、4週間毎に1回、5週間毎に1回、6週間毎に1回、7週間毎に1回、又は8週間毎に1回の投与を含み得る。対象には、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10又はそれ以上の投与サイクルで投与することができる。例えば、対象は、好適な臨床評価項目、例えば、疾患の進行、寛解、又は対象のがん若しくは不耐性に基づいて好適な他の臨床評価項目に達するまで、複数の投与サイクルで投与され得

50

る。

【0200】

特定の実施形態では、抗TIGIT抗体がドムバナリマブ又はその抗原結合断片である場合、投与サイクルは、約10mg/kg～約20mg/kgのQ2W、Q3W又はQ4Wで投与される抗体を含み得る。特定の例では、投与サイクルは、Q2Wで投与される約10mg/kgの抗体を含み得る。別の特定の例では、投与サイクルは、Q2Wで投与される約15mg/kgの抗体を含み得る。別の特定の例では、投与サイクルは、Q3Wで投与される約15mg/kgの抗体を含み得る。別の特定の例では、投与サイクルは、Q3Wで投与される約20mg/kgの抗体を含み得る。別の特定の例では、投与サイクルは、Q4Wで投与される約20mg/kgの抗体を含み得る。いくつかの実施形態では、投与サイクルは、Q2W、Q3W、又はQ4Wで投与される約500mg～約2000mgの抗体を含み得る。いくつかの実施形態では、投与サイクルは、Q2W、Q3W、又はQ4Wで投与される約600mg～約1600mgの抗体を含み得る。いくつかの実施形態では、投与サイクルは、Q2W、Q3W、又はQ4Wで投与される約1000mg～約1500mgの抗体を含み得る。特定の例では、投与サイクルは、Q2W、Q3W、又はQ4Wで投与される約600mg～約800mgの抗体を含み得る。特定の例では、投与サイクルは、Q2W、Q3W、又はQ4Wで投与される約900mg～約1200mgの抗体を含み得る。特定の例では、投与サイクルは、Q2W、Q3W、又はQ4Wで投与される約1200mg～約1600mgの抗体を含み得る。特定の例では、投与サイクルは、Q2Wで投与される約600mg～約800mgの抗体を含み得る。特定の例では、投与サイクルは、Q3Wで投与される約900mg～約1200mgの抗体を含み得る。特定の例では、投与サイクルは、Q4Wで投与される約1200mg～約1600mgの抗体を含み得る。特定の例では、投与サイクルは、Q2Wで投与される約1000mgの抗体を含み得る。別の特定の例では、投与サイクルは、Q2Wで投与される約1200mgの抗体を含み得る。別の特定の例では、投与サイクルは、Q3Wで投与される約1200mgの抗体を含み得る。別の特定の例では、投与サイクルは、Q3Wで投与される約1500mgの抗体を含み得る。別の特定の例では、投与サイクルは、Q4Wで投与される約1500mgの抗体を含み得る。前述の実施形態の1つ以上では、抗体は、例えばIV注入によって静脈内投与されてもよい。

10

20

30

【0201】

いくつかの実施形態では、投与方法は、抗TIGIT抗体（例えば、ドムバナリマブ）又はその断片若しくはバリエントを少なくとも1つの他の抗体と共に投与することを含み得る。例えば、いくつかの実施形態では、抗TIGIT抗体（例えば、ドムバナリマブ）又はその断片若しくはバリエントは、CTLA-4、PD-1、又はPD-L1などの別のチェックポイント標的に結合するアンタゴニスト抗体と同時に投与されてもよい。いくつかの実施形態では、抗TIGIT抗体（例えば、ドムバナリマブ）又はその断片若しくはバリエント及び少なくとも1つの他の抗体は、同じ用量で同時投与され得る。いくつかの実施形態では、抗TIGIT抗体（例えば、ドムバナリマブ）又はその断片若しくはバリエント及び少なくとも1つの他の抗体は、異なる用量で同時投与され得る。いくつかの実施形態では、抗TIGIT抗体（例えば、ドムバナリマブ）又はその断片若しくはバリエント及び少なくとも1つの他の抗体は、同じ製剤で投与されてもよく、又は独立して投与される別々の製剤で投与されてもよい。抗TIGIT抗体（例えば、ドムバナリマブ）又はその断片若しくはバリエントと、少なくとも1つの他の抗体とが、独立して投与される別個の製剤中にある実施形態では、抗体は、同時に（すなわち、並行して）、ほぼ同時に、又は連続して投与され得る（例えば、抗TIGIT抗体（例えば、ドムバナリマブ）又はその断片若しくはバリエントが最初に投与され、他の抗体がその後しばらくして投与されるか、又は他の抗体が最初に投与され、抗TIGIT抗体（例えば、ドムバナリマブ）又はその断片若しくはバリエントがその後しばらくして投与される）。

40

【0202】

ドムバナリマブ及びその断片又はバリエントを含む医薬組成物を含む、本明細書に開示

50

される医薬組成物のいずれも、がんを治療及び／又は予防し、開示される治療評価項目を達成するために使用することができる。最適な用量及び投与経路は変化し得る。

【0203】

V I . がんの治療及び予防

本開示は、Fcエフェクター機能が低減しているか又は存在しない抗TIGIT抗体（例えば、ドムバナリマブ及びセクションIIIの他の抗体）を用いたがんの治療及び予防を提供する。本方法は、本明細書に記載される予想外の利点を特徴とする。いくつかの実施形態では、改善された安全性は、患者の選択、投与及び組み合わせレジメンを可能にする。Fcエフェクター機能が低減しているか又は存在しない本開示の抗TIGIT抗体（例えば、ドムバナリマブ及びセクションIIIの他の抗体）及びそれを含む組成物は、がんを治療又は予防し、本明細書においてより詳細に説明される特定の生物学的評価項目を達成するために、単独で又は1つ以上の追加の療法と組み合わせて使用することができる。

10

【0204】

一般に、開示される治療方法は、がんを有する対象に、WT IgG1と比較してFcγRへの結合が低減している抗TIGIT抗体を投与することを含む。抗TIGIT抗体（例えば、ドムバナリマブ又はセクションIIIの別の抗体）の投与は、1つ以上（例えば、1、2、若しくは3、又はそれ以上）の投与サイクルを含み得る。抗TIGIT抗体（例えば、ドムバナリマブ）は、1つ以上の追加の療法と組み合わせて使用されてもよい。例えば、いくつかの実施形態では、抗TIGIT抗体は、例えば、免疫療法剤又は化学療法剤などの追加の治療薬と共に投与され得る。

20

【0205】

治療は、臨床的又は非臨床的有効性によって実証され得る。臨床的有効性の非限定的な例としては、腫瘍サイズの減少、腫瘍数の減少、転移の減少、安定（SD）の達成、部分奏効（PR）の達成、完全奏効（CR）の達成、全生存期間（OS）の増加、無増悪生存期間（PFS）の増加、無増悪期間の延長、無病生存期間の増加、奏効期間の延長、臨床的利益期間の延長、治療失敗までの期間の延長、初期奏効までの時間の減少、又はそれらの任意の組み合わせが挙げられ得る。非臨床的有効性の非限定的な例としては、末梢及び／又は腫瘍微小環境における免疫細胞（例えば、T細胞及び／又はNK細胞）活性化及び／又は増殖の増加、末梢におけるメモリー及び抗原経験T細胞（例えば、CD39+CD103+CD8+T細胞）の増加、血液、血漿又は血清中の炎症促進性サイトカイン及び／又はケモカインの増加、ctDNA動態、TCR受容体動態による分子応答、腫瘍微小環境からの細胞における遺伝子発現の変化、又はそれらの任意の組み合わせが挙げられ得る。増加又は減少の測定は、必要に応じて、ベースライン（すなわち、治療前）、SOC、又は他のCPIに対して行うことができる。

30

【0206】

予想外に、WT IgG1と比較してFcγRへの結合が低減された抗TIGIT抗体を含むこれらの治療は、より少ない及び／若しくはより重症度の低い有害事象、より少ない用量低減、より少ない一時的治療中断（例えば、休薬日若しくは治療サイクルの遅延）、より少ない治療中止、又はそれらの任意の組み合わせによって実証されるように、Fc対応抗TIGIT抗体（すなわち、WT IgG1と実質的に同様に活性化FcγRに結合するか、又はWT IgG1への結合が増強された抗体）による同様の治療と比較して、より良好に忍容され得る。特に、開示される治療は、Fc対応抗TIGIT抗体を含む同様の治療と比較してより少ない及び／若しくはより重症度の低い治療下で発生した有害事象、Fc対応抗TIGIT抗体を含む同様の治療と比較してより少ない及び／若しくはより重症度の低い治療下で発生した有害事象（TEAE）、Fc対応抗TIGIT抗体を含む同様の治療と比較してより少ない及び／若しくはより重症度の低い免疫関連有害事象、又はFc対応抗TIGIT抗体を含む同様の治療と比較してより少ない及び／若しくはより重症度の低い免疫関連免疫関連有害事象を有し得る。

40

【0207】

50

一態様では、本開示は、がんの治療を必要とするヒト対象におけるがんを治療する方法であって、野生型（WT）ヒトIgG1と比較して1つ以上の活性化ヒトFcγRへの結合が低減している抗TIGIT抗体を対象に投与することを含み、治療は、Fc対応抗TIGIT抗体を含む同様の治療と比較して1つ以上の有害事象の低減をもたらす、方法を提供する。いくつかの実施形態では、対象は有害事象を経験しない。

【0208】

別の態様では、本開示は、がんの治療を必要とするヒト対象におけるがんを治療する方法であって、野生型（WT）ヒトIgG1と比較して1つ以上の活性化ヒトFcγRへの結合が低減している抗TIGIT抗体を対象に投与することを含み、対象は、Fc対応抗TIGIT抗体を含む同様の治療と比較して、1つ以上の有害事象を経験する可能性が減少している、方法を提供する。

10

【0209】

別の態様では、本開示は、1つ以上の免疫関連有害事象の可能性を有意に増加させることなく、がんの治療を必要とするヒト対象におけるがんを治療する方法であって、野生型（WT）ヒトIgG1及び1つ以上の追加の療法と比較して、1つ以上の活性化ヒトFcγRへの結合が低減している抗TIGIT抗体を、対象に投与することを含む、方法を提供する。1つ以上の活性化ヒトFcγRへの結合が低減している抗TIGIT抗体を含む治療の投与後に有害事象を経験する可能性が増加しているかどうかの評価は、抗TIGIT抗体を欠く治療と比較して行われ得る。

【0210】

20

別の態様では、本開示は、抗TIGIT抗体でがんを治療されているヒト対象によって経験される1つ以上の有害事象を低減する方法であって、野生型（WT）ヒトIgG1と比較して1つ以上の活性化ヒトFcγRへの結合が低減している抗TIGIT抗体を、対象に投与することを含む、方法を提供する。

【0211】

別の態様では、本開示は、抗TIGIT抗体及び追加の免疫療法剤でがんを治療されているヒト対象によって経験される1つ以上の有害事象を低減する方法であって、野生型（WT）ヒトIgG1と比較して1つ以上の活性化ヒトFcγRへの結合が低減している抗TIGIT抗体と、追加の免疫療法剤と、を対象に投与することを含む、方法を提供する。

30

【0212】

別の態様では、本開示は、抗TIGIT抗体でがんを治療されているヒト対象によって経験される用量低減、一時的治療中断、又は治療中止を低減する方法であって、野生型（WT）ヒトIgG1と比較して1つ以上の活性化ヒトFcγRへの結合が低減している抗TIGIT抗体を対象に投与することを含む、方法を提供する。

【0213】

前述の方法のいくつかの実施形態では、有害事象は、TEAE、任意選択的に治療関連TEAEである。前述の方法の更なる実施形態では、有害事象は、免疫関連AE（irAE）、任意選択的に治療関連irAEである。

【0214】

40

治療環境は変化するが、本開示の目的のために、1つ以上の活性化ヒトFcγRへの結合が低減された抗TIGIT抗体を含む治療が、Fc対応抗TIGIT抗体を含む同様の治療と比較して、1つ以上の有害事象の低減、用量低減、一時的治療中断、又は治療中止をもたらすかどうかの評価は、2つの集団間で事象（例えば、有害事象、用量低減、一時的治療中断、治療中止）の発生を比較することによって行われ得る。本明細書に記載の開示及び実施例を考慮して、当業者は、比較に適切な集団を決定することができる。

【0215】

本開示はまた、ヒト対象において、Treg、CD8+T細胞、CD4+T細胞又はこれらの組み合わせを有意に減少させることなく、TIGITのCD155への結合を遮断又は防止する方法であって、WT IgG1と比較してFcγRへの結合が減少した抗T

50

I G I T抗体を対象に投与することを含み、T r e g、C D 8 + T細胞、C D 4 + T細胞又はそれらの組み合わせの低減の任意の低減が、抗T I G I T抗体の投与前のベースライン測定値と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 %又は30 %以下だけ異なる方法を提供する。いくつかの実施形態では、対象は、がんを有する。この方法のいくつかの実施形態では、対象は、1、2、3、又は4つ以上の投与サイクルを受けてもよく、これは、1週間に1回、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、5週間に1回、6週間に1回、7週間に1回、又は8週間に1回の投与を含んでもよい。いくつかの実施形態では、いくつかの実施形態では、T r e g、C D 8 + T細胞、C D 4 + T細胞、又はそれらの組み合わせにおける任意の潜在的な低減は、抗T I G I T抗体の投与の1週間後、2週間後、3週間後、4週間後、5週間後、6週間後、7週間後、又は8週間後に評価される。いくつかの実施形態では、抗T I G I T抗体の投与は、免疫関連有害事象をもたらさない。いくつかの実施形態では、この方法は、免疫療法剤、例えば、チェックポイント阻害剤（例えば、イピリムマブ（Y E R V O Y（登録商標））、ニボルマブ（O P D I V O（登録商標））、ペンブロリズマブ（K E Y T R U D A（登録商標））、センプリマブ（L I B T A Y O（登録商標））、アベルマブ（B A V E N C I O（登録商標））、デュルバルマブ（I M F I N Z I（登録商標））、アテゾリズマブ（T E C E N T R I Q（登録商標））、又はジムベレマブ（A B 1 2 2）を対象に投与することを更に含み得る。

10

20

【0216】

a. 有害事象

本明細書で使用される場合、「有害事象」又は「A E」という用語は、原因の属性にかかわらず、医薬品を投与された対象における任意の不都合な医学的事象を指す。したがって、A Eは、以下のいずれかであり得る：（i）医薬品に関連すると考えられるか否かにかかわらず、医薬品の使用に一時的に関連する任意の好ましくない及び意図されない徴候（異常な検査所見を含む）、症状、又は疾患、（ii）任意の新しい疾患又は既存の疾患の増悪（既知の状態の特徴、頻度、又は重症度の悪化）、（iii）ベースラインに存在しない間欠的な医学的状态（例えば、頭痛）の再発、（iv）症状に関連するか、又は試験治療若しくは併用治療の変更若しくは試験治療の中止につながる検査値又は他の臨床試験（例えば、E C G、X線）の任意の悪化。研究中の疾患の自然経過の一部である事象（すなわち、疾患の進行、疾患の進行による死亡）は、A Eとみなされるべきではない。その代わりに、疾患の進行から生じる臨床的続発症の徴候及び症状は、それらがA E定義を満たす場合にのみ考慮されるべきである。

30

【0217】

有害事象の非存在又は存在、並びにその重症度は、身体検査及び／又は実験室評価によって評価することができる。臨床的に有意な異常な検査所見は、臨床医によって対象の状態について予想されるよりも重症であると判断されない限り、基礎疾患に関連しないものである。有害事象に関する情報は、例えば、N a t i o n a l C a n c e r I n s t i t u t e（N C I）C o m m o n T e r m i n o l o g y C r i t e r i a f o r A d v e r s e E v e n t s（C T C A E）、又はM e d i c a l D i c t i o n a r y f o r R e g u l a t o r y A c t i v i t i e s（M e d D R A）に従って収集され、治療される疾患に適した標準用語にコード化され得る。試験及び診断についての推奨は、当技術分野で周知であり、例えば、S c h n e i d e r e t a l. , 「M a n a g e m e n t o f I m m u n e - R e l a t e d A d v e r s e E v e n t s i n P a t i e n t s T r e a t e d w i t h I m m u n e C h e c k p o i n t I n h i b i t o r T h e r a p y : A S C O G u i d e l i n e U p d a t e , 」 J o u r n a l o f C l i n i c a l O n c o l o g y , 2 0 2 1 , V o l . 3 9 , N o . 3 6を参照されたい。

40

【0218】

50

「重症の有害事象」及び「重篤有害事象」という用語は同義ではない。重症度及び重篤度は、各 A E について独立して評価することができる。重篤有害事象は、以下の基準のいずれかを満たす任意の有害事象である：（i）致死である（すなわち、有害事象が、実際に死を引き起こすか又は死に至る）、（ii）生命を脅かす（すなわち、有害事象が、臨床医の視点において、対象を直ちに死亡のリスクにさらす）、（iii）入院を必要とするか又は延長する、（iv）持続的又は有意な障害／不能を生じる（すなわち、有害事象が、正常な生活機能を行う対象の能力の実質的な中断をもたらす）、（v）先天性異常／出生時欠損である、（vi）臨床医の判断において有意な医学的事象である（例えば、対象を危険にさらし得るか、又は上記に列挙される結果のうちの 1 つを防ぐために医学的／外科的介入を必要とし得る）。治療期間中に起こり、臨床医によって治療中の疾患の進行のみに起因する死亡は、重篤有害事象として記録されるべきではない。

10

【0219】

重症度は、有害事象の強度を指す。重症の有害事象は、医学的重要性が比較的低い場合がある（更なる所見がない、重度の頭痛など）。重症度グレードの評価は、例えば、NCICTCAE（バージョン 5.0）に従って臨床医によって行われ得る。以下の表は、NCICTCAE に具体的には列挙されていない、A E の重症度を評価するために使用され得る。全てのグレードが全ての A E に適切であり得るわけではない。

【表 21】

グレード	重症度
1	軽度；無症状若しくは軽度の症状；臨床的観察又は診断的観察のみ；又は介入が示されない
2	中程度；最小限の介入、局所的介入、若しくは非侵襲的介入が示される；又は年齢に応じた、手段的日常生活動作を制限する ^a
3	重症又は医学的に重大であるが、直ちに生命を脅かすわけではない；入院若しくは入院の延長が示される；動作不能；又は日常生活のセルフケア活動の制限 ^{b,c}
4	生命を脅かす結果又は緊急介入が示される ^d
5	有害事象に関連する死亡 ^d

^a手段的日常生活動作とは、食事の準備、食料品や衣類の買い物、電話の使用、金銭の管理などを指す。
^b日常生活のセルフケア活動の例としては、寝たきりではない患者によって行われるような、入浴、着替え、食事、トイレの使用、及び薬の服用が挙げられる。
^c事象が「重大な医学的事象」として評価される場合、それは、重篤有害事象の定義に従って、重篤有害事象として報告されなければならない。
^dグレード 4 及び 5 の事象は、事象が重篤有害事象の定義を満たす場合、重篤有害事象として報告されなければならない。

20

30

【0220】

治療下で発生した有害事象（TEAE）は、治療の開始前に存在しない任意の事象、又は治療への曝露後に強度若しくは頻度のいずれかが悪化する既に存在する任意の事象として定義される。臨床医及び医療専門家は、対象についての彼らの知識、事象を取り巻く状況、及び潜在的な代替原因の評価を使用して、有害事象が治療に関連すると考えられるかどうかを決定することができる。治療関連有害事象は、事象が治療に少なくとも関連している可能性があることを意味する。例えば、有害事象の発症と試験治療の投与との間に妥当な時間的関係が存在する可能性があり、有害事象は、参加者の臨床状態、併発疾患、又は併用療法によって容易に説明することができない、及び／又は有害事象は、試験治療に対する既知の奏効のパターンに従う、及び／又は有害事象は、試験治療の中止又は用量低減時に軽減又は消失し、該当する場合、再チャレンジ時に再出現する。関連のない有害事象とは、その事象が治療に関連する可能性が低いことを意味する。例えば、有害事象が治療以外の病因（例えば、既存の医学的状态、基礎疾患、併発疾患、又は併用薬）を有する、及び／又は有害事象が、治療の投与に対して妥当な時間的関係を有さない（例えば、試験治療の最初の投与の 2 日後に診断されたがん）という証拠が存在する。

40

【0221】

CPI 療法は、作用機序に関連し、細胞傷害性化学療法又は放射線療法などの他の全身療法とは異なり得る一連の副作用（すなわち、有害事象）と関連し得る。副作用は、身体

50

事象が挙げられるが、これに限定されない。免疫関連有害事象は、過敏症、免疫媒介性障害及び自己免疫障害の標準化医療質問（SMQ）を伴う治療下で発生した有害事象として定義され得る。CPI療法に関連する一般的な免疫関連有害事象としては、免疫媒介性の皮膚及び皮下、胃腸（GI）、肺、内分泌、筋骨格、腎臓、血液、神経、心血管、及び眼の有害事象、並びに注入関連反応が挙げられる。上記のように、抗TIGIT抗体が有効性、特に臨床的有效性を有するためには、抗体はFc対応型である必要があると予想された。CPIを含むレジメンによる治療に起因するヒトにおける免疫関連有害事象を含む有害事象の発生率は、当技術分野で周知である。Fc対応抗TIGIT抗体について報告されたものに関しては、例えば、Met tu et al. 2022 Clin Canc er Res DOI:10.1158/1078-0432.CCR-21-2780 (Etigilimab); Van den Mooter et al. 2021 A ACR (Poster CT118); Niu et al. 2022 Annals of Oncology DOI:10.1016/j.annonc.2021.11.002; Cho et al. 2021 Annals of Oncology 32 (suppl_7):S1428-S1457、及びR. Shapira-Frommer et al. 2022 AACR (Poster CT508) 参照。

10

【0222】

開示される方法のいくつかの実施形態では、免疫関連有害事象は、皮膚若しくは皮下組織障害、GI障害、呼吸器、胸部若しくは縦隔障害、内分泌障害、筋骨格系若しくは結合組織障害、腎若しくは尿障害、肝臓胆管系障害、血管系若しくはリンパ系障害、神経系障害、心臓障害、感染若しくは侵襲、損傷、中毒若しくは治療合併症、又は眼障害であり、これらの用語は、NCI CTCAE v5において特徴付けられている。いくつかの実施形態では、免疫関連有害事象は、(i) 皮膚若しくは皮下組織障害、GI障害、肝臓胆管系障害、内分泌障害、又は呼吸器、胸部若しくは縦隔障害である。いくつかの実施形態では、免疫関連有害事象は、グレード1、グレード2、グレード3、又はグレード4であり得る。いくつかの実施形態では、免疫関連有害事象はグレード3以上であり得る。上記の特定の実施形態では、免疫関連有害事象は、重症の有害事象であり得る。

20

【0223】

開示された方法のいくつかの実施形態では、1つ以上の免疫関連有害事象は、免疫媒介性皮膚又は皮下組織障害である。CPIで報告される免疫関連皮膚又は皮下障害の非限定的な例としては、水疱性皮膚炎、乾燥肌、湿疹、多形性紅斑、紅皮症、丘疹性皮膚疾患、斑状丘疹性発疹、皮膚の疼痛、手掌足底紅皮症、掻痒、発疹、スティーブンス・ジョンソン症候群、及び白斑が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、1つ以上の免疫関連有害事象は、免疫媒介性皮膚又は皮下組織障害有害事象であり、任意選択的に発疹、斑状丘疹性発疹、乾癬、掻痒、及び白斑から選択される。いくつかの実施形態では、1つ以上の免疫関連有害事象は、発疹、斑状丘疹性発疹、乾癬、及び掻痒から選択される免疫媒介性皮膚又は皮下組織障害である。より低いグレードの提示の可能性にもかかわらず、免疫媒介性皮膚毒性は、症状負荷の増加を引き起こし、CPIで治療された患者の間で健康関連の生活の質（QoL）に影響を及ぼし、及び／又は治療用量の低減、中断、若しくは中止をもたらし得る。

30

40

【0224】

開示された方法のいくつかの実施形態では、1つ以上の免疫関連有害事象は、免疫関連GI障害である。CPIで報告される免疫関連GI障害の非限定的な例としては、大腸炎、下痢、腸炎、胃炎、肝炎、口腔粘膜炎症、口渇、及び膵炎が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、1つ以上の免疫関連有害事象は、大腸炎、下痢、腸炎、胃炎、肝炎、口腔粘膜炎症、口渇、及び膵炎から選択される免疫関連GI障害である。いくつかの実施形態では、1つ以上の免疫関連有害事象は肝炎である。

【0225】

開示された方法のいくつかの実施形態では、1つ以上の免疫関連有害事象は、免疫関連呼吸器、胸部又は縦隔障害である。CPIで報告される免疫関連の呼吸器、胸部又は縦隔

50

障害には、呼吸困難及び肺炎が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、1つ以上の免疫関連有害事象は肺炎である。

【0226】

開示された方法のいくつかの実施形態では、1つ以上の免疫関連有害事象は、免疫関連内分泌障害である。CPIで報告される免疫関連内分泌障害としては、甲状腺機能低下、甲状腺機能亢進、甲状腺中毒症、原発性副腎不全、下垂体炎、及び糖尿病が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、1つ以上の免疫関連有害事象は、甲状腺機能低下、甲状腺機能亢進、副腎不全、及び糖尿病から選択される免疫媒介性内分泌有害事象である。

【0227】

開示された方法のいくつかの実施形態では、1つ以上の免疫関連有害事象は、免疫関連筋骨格系又は結合組織障害である。CPIで報告される免疫関連筋骨格系又は結合組織障害としては、関節痛、関節炎、筋肉痛、筋炎、及び多発性筋痛様症候群が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、1つ以上の免疫関連有害事象は、関節痛、関節炎、筋肉痛、筋炎、及び多発性筋痛様症候群から選択される免疫関連筋骨格系又は結合組織である。

【0228】

開示された方法のいくつかの実施形態では、1つ以上の免疫関連有害事象は、免疫関連腎又は尿障害である。CPIで報告される免疫関連腎又は尿障害の非限定的な例としては、腎炎又は急性腎臓損傷(AKI)が挙げられる。いくつかの実施形態では、1つ以上の免疫関連有害事象は、腎炎及びAKIから選択される免疫関連腎又は尿障害である。

【0229】

開示された方法のいくつかの実施形態では、1つ以上の免疫関連有害事象は、免疫関連神経系障害である。CPIで報告される免疫関連神経系障害としては、限定されるものではないが、重症筋無力症又は筋無力症症候群、筋炎重複を伴う重症筋無力症、無菌性髄膜炎、脳炎、可逆性後頭葉白質脳症、ギラン・バレー症候群又はギラン・バレー様症候群、腸神経障害、横断性脊髄炎、並びに種々の他の末梢性神経障害表現型及び脱髄性障害(例えば、多発性硬化、急性播種性脳脊髄炎、視神経炎、視神経脊髄炎など)が挙げられる。いくつかの実施形態では、1つ以上の免疫関連有害事象は、重症筋無力症、筋無力症症候群、無菌性髄膜炎、脳炎、可逆性後頭葉白質脳症、ギラン・バレー症候群、ギラン・バレー様症候群、腸神経障害、及び横断性脊髄炎から任意選択的に選択される神経性免疫関連の免疫関連有害事象である。

【0230】

開示された方法のいくつかの実施形態では、1つ以上の免疫関連有害事象は、免疫関連血液又はリンパ障害である。CPIで報告される免疫関連血液又はリンパ障害として、クリオグロブリン血症、貧血、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、溶血性尿毒症症候群、リンパ球数減少、免疫性血小板減少症(ITP)、及び血友病Aが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、1つ以上の免疫関連有害事象は、クリオグロブリン血症、溶血性貧血、後天性TTP、溶血性尿毒症症候群、再生不良性貧血、リンパ球減少症、ITP、及び後天性血友病Aから選択される免疫関連血液又はリンパ障害である。

【0231】

開示された方法のいくつかの実施形態では、1つ以上の免疫関連有害事象は、免疫関連心臓障害である。CPIで報告される免疫関連心臓障害としては、心筋炎、心膜炎、不整脈、心不全を伴う心室機能障害、血管炎、及び静脈血栓塞栓症が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、1つ以上の免疫関連有害事象は、心筋炎、心膜炎、不整脈、心不全を伴う心室機能障害、血管炎、及び静脈血栓塞栓症から選択される免疫関連心臓障害である。

【0232】

開示された方法のいくつかの実施形態では、1つ以上の免疫関連有害事象は、免疫関連

10

20

30

40

50

眼障害である。C P Iで報告される免疫関連眼障害としては、結膜炎、眼窩炎、ブドウ膜炎、虹彩炎、及び後部強膜炎が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、1つ以上の免疫関連有害事象は、結膜炎、眼窩炎、ブドウ膜炎、虹彩炎、及び後部強膜炎から選択される免疫関連眼障害である。

【0233】

開示された方法のいくつかの実施形態では、1つ以上の免疫関連有害事象は、免疫関連の一般障害、損傷、又は治療合併症である。C P Iで報告される非限定的な例としては、悪寒、顔の腫れ（浮腫顔）、疲労、発熱、及び注入関連反応が挙げられる。いくつかの実施形態では、1つ以上の免疫関連有害事象は、悪寒、顔の腫れ（浮腫顔）、疲労、発熱、及び注入関連反応から選択される。

10

【0234】

開示された方法のいくつかの実施形態では、1つ以上の免疫関連有害事象は、発疹、口腔粘膜炎、口渇、大腸炎／下痢、肝炎、肺炎、下垂体炎、甲状腺機能低下、甲状腺機能亢進、副腎不全、糖尿病、腎炎、腓炎、筋炎、関節炎、ギラン・バレー症候群、重症筋無力症、可逆性後頭葉白質脳症、無菌性髄膜炎、腸神経障害、横断性脊髄炎、自己免疫脳炎、心毒性（例えば、心筋炎及び伝導異常）、血液毒性（例えば、赤血球形成不全、好中球減少、血小板減少、後天性血友病A、及びクリオグロブリン血症）、及び眼炎症（例えば、後部強膜炎、結膜炎、ブドウ膜炎又は眼窩炎）から選択される。いくつかの実施形態では、1つ以上の免疫関連有害事象は、発疹、口腔粘膜炎、口渇、大腸炎、下痢、肝炎、肺炎、下垂体炎、甲状腺機能低下、甲状腺機能亢進、副腎不全、及び糖尿病から選択される。いくつかの実施形態では、1つ以上の免疫関連有害事象は、関節炎、肝炎、甲状腺機能低下、甲状腺機能亢進、注入関連反応、斑状丘疹性発疹、肺炎、掻痒、乾癬、発疹、及び顔の腫れから選択される。いくつかの実施形態では、1つ以上の免疫関連有害事象は、注入関連反応、斑状丘疹性発疹、掻痒、乾癬、及び発疹から選択される。

20

【0235】

前述の実施形態のうちの1つ以上では、免疫関連有害事象の発生は、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも100%、又はそれ以上減少し得る。前述の実施形態のうちの1つ以上では、免疫媒介性有害事象の発生は、治療される集団の約50%以下、治療される集団の約45%以下、治療される集団の約40%以下、治療される集団の約35%以下、治療される集団の約30%以下、治療される集団の約25%以下、治療される集団の約20%以下、治療される集団の約15%以下、治療される集団の約10%以下、治療される集団の約5%以下、又は治療される集団の5%未満において生じ得る。

30

【0236】

特定の例では、治療される集団における掻痒の発生は、40%以下、35%以下、30%以下、25%以下、20%以下、20%以下、15%以下、10%以下、5%以下、4%以下、3%以下、2%以下、又は1%以下であり得る。特定の例では、治療される集団における発疹の発生は、40%以下、35%以下、30%以下、25%以下、20%以下、20%以下、15%以下、10%以下、5%以下、4%以下、3%以下、2%以下、又は1%以下であり得る。特定の例では、治療される集団における斑状丘疹性発疹の発生は、40%以下、35%以下、30%以下、25%以下、20%以下、20%以下、15%以下、10%以下、5%以下、4%以下、3%以下、2%以下、又は1%以下であり得る。特定の例では、治療される集団における注入関連反応の発生は、40%以下、35%以下、30%以下、25%以下、20%以下、20%以下、15%以下、10%以下、5%以下、4%以下、3%以下、2%以下、又は1%以下であり得る。特定の例では、治療される集団における免疫媒介性肝炎の発生は、40%以下、35%以下、30%以下、25%以下、20%以下、20%以下、15%以下、10%以下、5%以下、4%以下、3%

40

50

以下、2%以下、又は1%以下であり得る。特定の例では、治療される集団における肺炎の発生は、40%以下、35%以下、30%以下、25%以下、20%以下、20%以下、15%以下、10%以下、5%以下、4%以下、3%以下、2%以下、又は1%以下であり得る。特定の例では、治療される集団における関節炎の発生は、40%以下、35%以下、30%以下、25%以下、20%以下、20%以下、15%以下、10%以下、5%以下、4%以下、3%以下、2%以下、又は1%以下であり得る。特定の例では、治療される集団における甲状腺機能亢進の発生は、40%以下、35%以下、30%以下、25%以下、20%以下、20%以下、15%以下、10%以下、5%以下、4%以下、3%以下、2%以下、又は1%以下であり得る。特定の例では、治療される集団における甲状腺機能低下の発生は、40%以下、35%以下、30%以下、25%以下、20%以下、20%以下、15%以下、10%以下、5%以下、4%以下、3%以下、2%以下、又は1%以下であり得る。特定の例では、治療される集団における乾癬の発生は、40%以下、35%以下、30%以下、25%以下、20%以下、20%以下、15%以下、10%以下、5%以下、4%以下、3%以下、2%以下、又は1%以下であり得る。特定の例では、治療される集団における顔の腫れの発生は、40%以下、35%以下、30%以下、25%以下、20%以下、20%以下、15%以下、10%以下、5%以下、4%以下、3%以下、2%以下、又は1%以下であり得る。特定の例では、治療される集団における皮膚又は皮下組織障害の発生は、40%以下、35%以下、30%以下、25%以下、20%以下、20%以下、15%以下、10%以下、5%以下、4%以下、3%以下、2%以下、又は1%以下であり得る。特定の例では、治療される集団における胃腸障害の発生は、40%以下、35%以下、30%以下、25%以下、20%以下、20%以下、15%以下、10%以下、5%以下、4%以下、3%以下、2%以下、又は1%以下であり得る。

10

20

【0237】

理論に束縛されるものではないが、免疫関連有害事象の数、頻度、及び／又は重症度の低減は、投与後の期間及び／又は複数の投与サイクルにわたる1つ以上の免疫学的パラメータの持続的維持の結果であり得る。例えば、本開示は、WT IgG1と比較してFcγRへの結合が低減している抗TIGIT抗体で治療された対象から得られた試料において測定されたT細胞、特にTreg及びCD8+T細胞の数が、Fc対応抗TIGIT抗体で治療された対象の集団における対応する測定値よりも高いことを示す。更に、本開示は、WT IgG1と比較してFcγRへの結合が低減した抗TIGIT抗体が、治療後にCD8+T細胞若しくはTreg細胞の総数を減少させないか、又は減少があったとしても、その差が、Fc対応抗TIGIT抗体で治療された対象の集団における対応する測定値よりも小さく、及び／又は健康な対象について見られる範囲内であることを示す。本明細書で使用される場合、「対象の集団における対応する測定値」という用語は、同じ試料タイプ（例えば、血液、腫瘍生検）に対して同じアッセイを使用して、投与後同じ日に得られる、典型的には同様の疾患（例えば、がんのタイプ及びステージ）を有する患者から構成される対象の集団についての平均測定値を指す。CD8+T細胞及びTreg細胞のこの維持は、Fcエフェクター機能が低減しているか又は存在しない抗TIGIT抗体の投与後、複数の投与サイクル（例えば、2、3、4、又はそれ以上の投与サイクル）を通して、数日間（例えば、1、2、3、4、5、6、又は7日間）又は更に数週間（例えば、1、2、3、4、5、6、7、又は8週間又はそれ以上）維持され得る。絶対細胞数は対象毎に異なるので、ベースラインからの変化率又はベースラインからの倍率変化を参照することが好ましい場合があり、これは、ベースラインでの第1の試料からの測定値及び抗TIGIT抗体の投与から一定時間後に得られた第2の試料からの測定値を使用して計算することができる。

30

40

【0238】

b. 有効性

前述の治療方法のいずれかの目的のために、治療は、臨床的有效性又は非臨床的有效性によって実証され得る。臨床的有效性の非限定的な例としては、腫瘍サイズの減少、腫瘍

50

数の減少、転移の減少、安定（SD）の達成、部分奏効（PR）の達成、完全奏効（CR）の達成、全生存期間（OS）の増加、無増悪生存期間（PFS）の増加、無増悪期間の延長、無病生存期間の延長、奏効期間の延長、臨床的利益期間の延長、治療失敗までの期間の延長、又はそれらの任意の組み合わせが挙げられる。非臨床的有効性の非限定的な例としては、末梢及び／又は腫瘍微小環境における免疫細胞（例えば、T細胞及び／又はNK細胞）活性化及び／又は増殖の増加、末梢におけるメモリー及び抗原経験T細胞（例えば、CD39＋CD103＋CD8＋T細胞）の増加、血液、血漿又は血清中の炎症促進性サイトカイン及び／又はケモカインの増加、ctDNA動態、TCR受容体動態による分子応答、腫瘍微小環境からの細胞における遺伝子発現の変化、又はそれらの任意の組み合わせが挙げられ得る。

10

【0239】

いくつかの実施形態では、治療は、腫瘍サイズの減少、腫瘍数の減少、転移の減少、又はそれらの組み合わせをもたらす。いくつかの実施形態では、治療は、安定（SD）、部分奏効（PR）、完全奏効（CR）、又はそれらの組み合わせをもたらす。当業者は、がんのタイプに応じて、SD、PR、及びCRを決定するための適切な基準を決定することができる。例えば、SD、PR、及びCRは、経時的なRECIST 1.1による測定可能な標的病変についてのベースラインからの変化率に基づいて、固形腫瘍について定義され得る。例えば、いくつかの実施形態では、PRは、100%までの30%（両端を含む）の減少を指し得、完全奏効は、全ての病変が消失したとき（すなわち、100%減少）を指し得、安定は、典型的には、20%未満の増加から30%の減少（両端を含まない）を指し得る。

20

【0240】

いくつかの実施形態では、治療は、プラセボ又は現在の標準治療と比較して、全生存期間（OS）、無増悪生存期間（PFS）、疾患制御率（DCR）、全奏効率（ORR）、又はそれらの組み合わせの改善をもたらす。いくつかの実施形態では、治療は、Fc対応抗TIGIT抗体、例えば、AB308、BMS-986207、チラゴルマブ、ビボストリマブ、エチグリマブ、オシペリマブ、ラルザパストツグ、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327、及びJS006による治療と比較して、全生存期間（OS）、無増悪生存期間（PFS）、疾患制御率（DCR）、全奏効率（ORR）、又はそれらの組み合わせの改善をもたらす。いくつかの実施形態では、治療は、CPI（例えば、イピリマブ、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、セミプリマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、及びジムベレマブ単独）での治療と比較して、全生存期間（OS）、無増悪生存期間（PFS）、疾患制御率、全奏効率、又はそれらの組み合わせの改善をもたらす。上記の特定の実施形態では、改善は統計的に有意であり得る。

30

【0241】

いくつかの実施形態では、治療は、現在の標準治療と比較して、劣らない全生存期間（OS）、無増悪生存期間（PFS）、疾患制御率（DCR）、全奏効率（ORR）、又はそれらの組み合わせをもたらす。いくつかの実施形態では、治療は、Fc対応抗TIGIT抗体、例えば、AB308、BMS-986207、ラルザパストツグ、チラゴルマブ、ビボストリマブ、エチグリマブ、オシペリマブ、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327、及びJS006による治療と比較して、劣らない全生存期間（OS）、無増悪生存期間（PFS）、疾患制御率（DCR）、全奏効率（ORR）、又はそれらの組み合わせをもたらす。いくつかの実施形態では、治療は、CPI（例えば、イピリマブ、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、セミプリマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、及びジムベレマブ単独）での治療と比較して、劣らない全生存期間（OS）、無増悪生存期間（PFS）、疾患制御率（DCR）、全奏効率（ORR）、又はそれらの組み合わせをもたらす。

40

【0242】

本開示はまた、抗TIGIT抗体の投与の1、2、3、4、5、6、若しくは7日後、

50

又は1、2、3、4、5、6、7、若しくは8週間若しくはそれ以上の後に得られた血液又は腫瘍生検試料中で測定された、CD8+T細胞及び／又はTregの数についてのベースラインからの変化率が、Fc対応抗TIGIT抗体で治療された対象の集団における対応する測定値よりも小さい差で異なること、及び／又は健康な対象について見られる範囲内であることを示す。一部の対象では、CD8+T細胞及び／又はTregの数についてのベースラインからの変化率は、投与前のCD8+T細胞又はTregのベースライン数と有意に異なる場合がある。同様に、抗TIGIT抗体の投与の1、2、3、4、5、6、若しくは7日後、又は1、2、3、4、5、6、7、若しくは8週間若しくはそれ以上の後に得られた血液又は腫瘍生検試料中で測定されたCD8+T細胞又はTregの数は、それぞれ、投与前のCD8+T細胞又はTregのベースラインの数と比較して、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%、又は30%以下だけ異なり得る。追加的に又は代替的に、抗TIGIT抗体の1、2、3又は4つの投与サイクル後に得られた血液又は腫瘍生検試料中で測定されたCD8+T細胞又はTregの数は、それぞれ、治療を開始する前のCD8+T細胞又はTregのベースラインの数と有意に異なる場合がある。追加的に又は代替的に、抗TIGIT抗体の1、2、3又は4つの投与サイクル後に得られた血液又は腫瘍生検試料中で測定されたCD8+T細胞又はTregの数は、それぞれ、治療を開始する前のCD8+T細胞又はTregのベースラインの数と比較して、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%、又は30%以下だけ異なり得る。

10

20

30

40

50

【0243】

結果として、CD8+T細胞のTregに対する比は、治療の過程を通して有意に変化しない可能性がある。言い換えれば、抗TIGIT抗体の投与の1、2、3、4、5、6、7、若しくは8週間若しくはそれ以上の後の血液試料中又は腫瘍試料中で測定された、CD8+T細胞及びTreg細胞の分析は、CD8+T細胞のTregに対する比が、Fc対応抗TIGIT抗体で治療された対象の集団における対応する測定値よりも小さい差で異なること、及び／又は健康な対象について見られる範囲内であることを示す。いくつかの例では、CD8+T細胞のTregに対する比は、治療を開始する前のCD8+T細胞のTregに対するベースライン比と比較して、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%、又は30%以下だけ異なる。同様に、抗TIGIT抗体の投与の1、2、3、4、5、6、7、又は8週又はそれ以上の後に、血液又は腫瘍生検において測定されたCD8+T細胞及びTreg細胞の分析は、CD8+T細胞のTIGIT+Tregに対する比が、治療開始前のCD8+T細胞のTregに対するベースライン比と比較して、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%、又は30%以下だけ異なることを示し得る。追加的に又は代替的に、抗TIGIT抗体の1、2、3、又は4つの投与サイクルの後の血液又は腫瘍生検において測定されたCD8+T細胞及びTreg細胞の分析は、CD8+T細胞のTIGIT+Tregに対する比が、治療開始前のCD8+T細胞のTregに対するベースライン比と比較して、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%、又は30%以下だけ異なることを示し得る。追加的に又は代替的に、抗TIGIT抗体の1、2、3、又は4つの投与サイクルの後の血液又は腫瘍生検において測定されたCD8+T細胞及びTreg細胞の分析は、CD8+T細胞のTIGIT+

Tregに対する比が、治療開始前のCD8+T細胞のTregに対するベースライン比と比較して、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%、又は30%以下だけ異なることを示し得る。

【0244】

更に、WT IgG1と比較してFcγRへの結合が低減した抗TIGIT抗体の投与後、対象のベースライン測定値と比較して、(i)対象のCD8+T細胞及び／又はNK細胞の増殖の増加、(ii)対象のCD8+T細胞機能の増加、(iii)CD8+T細胞疲弊の減少、又は(iv)それらの組み合わせが存在し得る。実際に、対象は、骨髄系細胞増殖、リンパ系細胞増殖、又はそれらの組み合わせを経験し得る。実際、開示される抗TIGIT抗体の投与は、単球活性化、リンパ球活性化、又はその両方をもたらし得る。いくつかの実施形態では、抗TIGIT抗体の投与の1、2、3、4、5、6、若しくは7日後、又は1、2、3、4、5、6、7、若しくは8週間若しくはそれ以上の後に、(i)対象のCD8+T細胞及び／若しくはNK細胞の拡大若しくは増殖の増加、(ii)対象のCD8+T細胞機能の増加、(iii)CD8+T細胞疲弊の減少、又は(iv)それらの組み合わせが存在し得る。いくつかの実施形態では、抗TIGIT抗体の投与の1、2、3、4、5、6、若しくは7日後、又は1、2、3、4、5、6、7、若しくは8週間若しくはそれ以上の後に、対象は、骨髄系及び／又はリンパ系の拡大又は増殖又は活性化を示し得る。いくつかの実施形態では、抗TIGIT抗体の1、2、3、又は4つの投与サイクル後に、(i)対象のCD8+T細胞及び／若しくはNK細胞の拡大若しくは増殖の増加、(ii)対象のCD8+T細胞機能の増加、(iii)CD8+T細胞疲弊の減少、又は(iv)それらの組み合わせが存在し得る。いくつかの実施形態では、抗TIGIT抗体の1、2、3、又は4つの投与サイクルの後、対象は、骨髄系及び／又はリンパ系の拡大又は増殖又は活性化を示し得る。更に、前述の拡大／増殖／活性化と同時に、総Treg又はTIGIT+Tregの減少は、投与又は治療の開始前に取られたベースライン測定値と比較して、有意に異なる場合があるか、又は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%、若しくは30%だけ異なる場合がある。

【0245】

組織又は血液中の骨髄系及びリンパ系細胞数は、免疫表現型検査、すなわち、細胞関連抗原を検出及び定量化するために抗体（又は他の抗原特異的試薬）を使用するプロセスによって定量化され得る（絶対数又は相対数）。リンパ系細胞マーカーとしては、CD3、CD4、CD8、CD16、CD25、CD39、CD45、CD56、CD103、CD127、及びFOXP3が挙げられ得るが、これらに限定されない。CD4及びCD8は、異なるエフェクター機能を有するT細胞（例えば、CD4+T細胞及びCD8+T細胞）を区別することができる。異なる細胞マーカーの同時発現は、サブグループを更に区別することができる。例えば、CD39及びCD103の同時発現は、腫瘍特異的T細胞（CD8+CD39+CD103+T細胞）を、腫瘍微小環境（TME）におけるバイスタンダーT細胞から区別することができ、一方、CD4、CD25、及びFOXP3の同時発現は、Treg細胞（CD4+CD25+FOXP3+Treg）の集団を区別することができる。骨髄系細胞について、好適なマーカーとしては、CD14、CD68、CD80、CD83、CD86、CD163、及びCD206が挙げられ得るが、これらに限定されない。Ki67は、参照試料と比較したKi67陽性細胞（例えば、CD4+T細胞、CD8+T細胞、CD163+、CD206+マクロファージなど）の増加が細胞増殖を示すように、細胞増殖の好適なマーカーの非限定的な例である。IFNγ、Ki-67、及びGranBは、IFNγ、Ki-67+及び／又はGranB+CD8+T細胞の増加が患者におけるCD8+T細胞の機能の増加を示すように、CD8+T細胞の機能の好適なマーカーの非限定的な例である。疲弊T細胞の主要な特徴は、CTLA4、P

PD-1、TIM3、TIGIT、及びSLAMF6が挙げられるが、これらに限定されない、一般に免疫チェックポイントと呼ばれる複数の阻害性表面受容体の持続的な共発現である。最近の証拠は、CD8⁺T細胞における疲弊した表現型が均一ではなく、「前駆体」及び「最終分化した」などの様々なサブグループを含み、エフェクター機能及び増殖に関する様々な能力がサブグループ間に分散していることを示唆している。例えば、McLane et al., 「CD8 T Cell Exhaustion During Chronic Viral Infection and Cancer,」 *Annual Review of Immunology*, 2019, 37: 457-495を参照されたく、その開示は参照により本明細書に組み込まれる。例えば、最終的に疲弊したCD8⁺T細胞は、TIM3⁺であり、それらの表面上の高レベルのPD-1 (PD-1高) によって特徴付けられる。

10

【0246】

また、FcγRへの結合が低減又は消失した抗TIGIT抗体による開示された方法及び治療は、様々なT細胞集団の中でT細胞受容体(TCR)多様性に対する破壊を引き起こさない(又は最小限の破壊しか引き起こさない)と考えられる。例えば、FcγRへの結合が低減又は消失した抗TIGIT抗体による開示された方法及び治療は、例えば、血液試料において測定されるようなT細胞受容体多様性の治療時増加をもたらし得る。新たに活性化されたT細胞クローンはまた、腫瘍部位に進み、腫瘍試料におけるTCR多様性の増加をもたらし得る。いくつかの実施形態では、抗TIGIT抗体の投与の1、2、3、4、5、6、若しくは7日後、又は1、2、3、4、5、6、7、若しくは8週間若しくはそれ以上の後に、対象は、投与前に確立されたベースラインと比較してTCR多様性を維持又は増加させ得る。いくつかの実施形態では、抗TIGIT抗体の1、2、3、又は4つの投与サイクル後、対象は、治療の開始前に確立されたベースラインと比較して、TCR多様性を維持又は増加させ得る。TCR多様性は、例えば、RNAseqを含む、当技術分野で周知の方法によって測定され得る。例えば、Chiffelle et al., 「T-cell repertoire analysis and metrics of diversity and clonality,」 *Current Opinion in Biotechnology*, 2020, 65: 284-295を参照されたく、その開示は参照により本明細書に組み込まれる。

20

【0247】

まとめると、本開示は、FcγR(例えば、FcγRI、FcγRIIA、FcγRIIIA)に結合する能力の低減又は不能に起因してFcエフェクター機能が低減しているか又は存在しない抗TIGIT抗体の投与又はそれによる治療を提供し、対象は、一般にFc対応抗TIGIT抗体を有する免疫系の摂動を経験しない可能性があり、したがって、開示される方法を予想外に安全にする。

30

【0248】

したがって、本開示は、より少ない又は重症度の低い副作用及び免疫関連有害事象を伴う治療に加えて、がんの治療を必要とするヒト対象においてがんを治療するための方法であって、WT IgG1と比較してFcγRへの結合が低減した抗TIGIT抗体を対象に投与することを含み、ベースラインでの第1の試料において測定された対象のCD8⁺T細胞のTregに対する比と、抗TIGIT抗体の最初の投与後1日以上又は1週間以上の第2の試料において測定されたそれと、は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%又は30%以下だけ異なる方法を提供する。いくつかの実施形態では、投与は、抗TIGIT抗体が投与され、次いで、後の時点(例えば、先の投与から1、2、3、4、5、6、7、又は8週間以上後)に再投与される、1つ以上(例えば、1、2、3、又は4以上)の投与サイクルを含み得る。例えば、1つ以上の投与サイクルは、抗TIGIT抗体を対象に2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、5週間に1回、6週間に1回、7週間に1回、又は8週間に1回投与することを含み得る。いくつかの実施形

40

50

態では、1つ以上の投与サイクルは、抗TIGIT抗体を約10mg/kg～約20mg/kgの用量で対象に投与することを含み得る。いくつかの実施形態では、1つ以上の投与サイクルは、約500mg～約2000mg、約600mg～約800mg、約900mg～約1200mg、約1200mg～約1600mg、又は約1200mg～約1500mgの範囲の用量で抗TIGIT抗体を対象に投与することを含み得る。いくつかの実施形態では、第1の試料及び第2の試料は、血液試料、腫瘍試料、及びそれらの組み合わせから選択される。いくつかの実施形態では、第2の試料は、抗TIGIT抗体の最初の投与の1、2、3、4、5、6、若しくは7日後、又は1、2、3、4、5、若しくは6週間後に得られる。いくつかの実施形態では、CD8+T細胞のTregに対する比は、Fc対応抗TIGIT抗体、例えばAB308、BMS-986207、チラゴルマブ、ビボストリマブ、エチグリマブ、オシペリマブ、ラルザパストツグ、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327、及びJS006で治療された患者における対応する時間での対応する比よりも小さい差で異なる。

10

【0249】

追加的に又は代替的に、本開示は、がんの治療を必要とするヒト対象においてがんを治療するための方法であって、WT IgG1と比較してFcγRへの結合が低減した抗TIGIT抗体を対象に投与することを含み、ベースラインでの第1の試料において測定された対象のCD8+T細胞のTIGIT+Tregに対する比と、抗TIGIT抗体の投与の最初の投与後1日以上又は1週間以上の第2の試料において測定されたそれと、は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%又は30%以下だけ異なる方法を提供する。いくつかの実施形態では、投与は、抗TIGIT抗体が投与され、次いで、後の時点（例えば、先の投与から1、2、3、4、5、6、7、又は8週間以上後）に再投与される、1つ以上（例えば、1、2、3、又は4以上）の投与サイクルを含み得る。例えば、1つ以上の投与サイクルは、抗TIGIT抗体を対象に2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、5週間に1回、6週間に1回、7週間に1回、又は8週間に1回投与することを含み得る。いくつかの実施形態では、1つ以上の投与サイクルは、抗TIGIT抗体を約10mg/kg～約20mg/kgの用量で対象に投与することを含み得る。いくつかの実施形態では、1つ以上の投与サイクルは、約500mg～約2000mg、約600mg～約800mg、約900mg～約1200mg、約1200mg～約1600mg、又は約1200mg～約1500mgの範囲の用量で抗TIGIT抗体を対象に投与することを含み得る。いくつかの実施形態では、第1の試料及び第2の試料は、血液試料、腫瘍試料、及びそれらの組み合わせから選択される。いくつかの実施形態では、第2の試料は、抗TIGIT抗体の最初の投与の1、2、3、4、5、6、若しくは7日後、又は1、2、3、4、5、若しくは6週間後に得られる。いくつかの実施形態では、CD8+T細胞のTIGIT+Tregに対する比は、Fc対応抗TIGIT抗体、例えばAB308、BMS-986207、チラゴルマブ、ビボストリマブ、エチグリマブ、オシペリマブ、ラルザパストツグ、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327、及びJS006で治療された患者における対応する時間での対応する比よりも小さい差で異なる。

20

30

40

【0250】

追加的に又は代替的に、本開示は、がんの治療を必要とするヒト対象においてがんを治療するための方法であって、WT IgG1と比較してFcγRへの結合が低減した抗TIGIT抗体を対象に投与することを含み、ベースラインでの第1の試料において測定された対象のTreg、TIGIT+Tregs又はそれらの組み合わせと、抗TIGIT抗体の投与の最初の投与後1日以上又は1週間以上の第2の試料において測定されたそれと、は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%又は30%以下だけ異なる方法を提供する。

50

る方法を提供する。いくつかの実施形態では、投与は、抗TIGIT抗体が投与され、次いで、後の時点（例えば、先の投与から1、2、3、4、5、6、7、又は8週間以上後）に再投与される、1つ以上（例えば、1、2、3、又は4以上）の投与サイクルを含み得る。例えば、1つ以上の投与サイクルは、抗TIGIT抗体を対象に2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、5週間に1回、6週間に1回、7週間に1回、又は8週間に1回投与することを含み得る。いくつかの実施形態では、1つ以上の投与サイクルは、抗TIGIT抗体を約10mg/kg～約20mg/kgの用量で対象に投与することを含み得る。いくつかの実施形態では、1つ以上の投与サイクルは、約500mg～約2000mg、約600mg～約800mg、約900mg～約1200mg、約1200mg～約1600mg、又は約1200mg～約1500mgの範囲の用量で抗TIGIT抗体を対象に投与することを含み得る。いくつかの実施形態では、第1の試料及び第2の試料は、血液試料、腫瘍試料、及びそれらの組み合わせから選択される。いくつかの実施形態では、第2の試料は、抗TIGIT抗体の最初の投与の1、2、3、4、5、6、若しくは7日後、又は1、2、3、4、5、若しくは6週間後に得られる。いくつかの実施形態では、Treg又はTIGIT+Tregの量は、Fc対応抗TIGIT抗体、例えばAB308、BMS-986207、チラゴルマブ、ビボストリマブ、エチグリマブ、オシペリマブ、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327、ラルザパストツグ、及びJS006で治療された患者における対応する時間での対応する比よりも小さい差で異なる。

10

20

30

40

【0251】

追加的に又は代替的に、本開示は、がんの治療を必要とするヒト対象におけるがんを治療するための方法であって、WT IgG1と比較してFcγRへの結合が低減している抗TIGIT抗体を対象に投与することを含み、対象のTreg、TIGIT+Treg、又はそれらの組み合わせが、抗TIGIT抗体による治療中に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%、又は30%以下だけ異なる方法を提供する。いくつかの実施形態では、投与は、抗TIGIT抗体が投与され、次いで、後の時点（例えば、先の投与から1、2、3、4、5、6、7、又は8週間以上後）に再投与される、1つ以上（例えば、1、2、3、又は4以上）の投与サイクルを含み得る。例えば、1つ以上の投与サイクルは、抗TIGIT抗体を対象に2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、5週間に1回、6週間に1回、7週間に1回、又は8週間に1回投与することを含み得る。いくつかの実施形態では、1つ以上の投与サイクルは、抗TIGIT抗体を約10mg/kg～約20mg/kgの用量で対象に投与することを含み得る。いくつかの実施形態では、1つ以上の投与サイクルは、約500mg～約2000mg、約600mg～約800mg、約900mg～約1200mg、約1200mg～約1600mg、又は約1200mg～約1500mgの範囲の用量で抗TIGIT抗体を対象に投与することを含み得る。いくつかの実施形態では、Treg、TIGIT+Treg、又はそれらの組み合わせにおける有意差の欠如は、抗TIGIT抗体の投与から少なくとも1日後、少なくとも1週間後、少なくとも2週間後、少なくとも3週間後、又は少なくとも4週間後に観察され得る。いくつかの実施形態では、Treg、TIGIT+Treg、又はそれらの組み合わせにおける有意差の欠如は、1、2、3、若しくは4つ以上の投与サイクル後に観察され得る。いくつかの実施形態では、Treg又はTIGIT+Tregの量は、Fc対応抗TIGIT抗体、例えばAB308、BMS-986207、チラゴルマブ、ビボストリマブ、エチグリマブ、オシペリマブ、ラルザパストツグ、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327、及びJS006で治療された患者における対応する時間での対応する比よりも小さい差で異なる。

【0252】

追加的に又は代替的に、本開示は、がんの治療を必要とするヒト対象におけるがんを治療するための方法であって、WT IgG1と比較してFcγRへの結合が低減している

50

抗TIGIT抗体を対象に投与することを含み、抗TIGIT抗体の投与後に、(i)対象のCD8+T細胞の拡大又は増殖の増加、(ii)対象のCD8+T細胞機能の増加、(iii)CD8+T細胞疲弊の減少、又は(iv)それらの組み合わせが存在する方法を提供する。いくつかの実施形態では、Treg又はTIGIT+Tregの減少は、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%、又は30%以下である。いくつかの実施形態では、投与は、抗TIGIT抗体が投与され、次いで、後の時点（例えば、先の投与から1、2、3、4、5、6、7、又は8週間以上後）に再投与される、1つ以上（例えば、1、2、3、又は4以上）の投与サイクルを含み得る。例えば、1つ以上の投与サイクルは、抗TIGIT抗体を対象に2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、5週間に1回、6週間に1回、7週間に1回、又は8週間に1回投与することを含み得る。いくつかの実施形態では、1つ以上の投与サイクルは、抗TIGIT抗体を約15mg/kgの用量で対象に投与することを含み得る。いくつかの実施形態では、1つ以上の投与サイクルは、約500mg～約2000mg、約600mg～約800mg、約900mg～約1200mg、約1200mg～約1600mg、又は約1200mg～約1500mgの範囲の用量で抗TIGIT抗体を対象に投与することを含み得る。いくつかの実施形態では、(i)対象のCD8+T細胞拡大又は増殖の増加、(ii)対象のCD8+T細胞機能の増加、(iii)CD8+T細胞疲弊の減少、又は(iv)それらの組み合わせは、抗TIGIT抗体の投与から少なくとも1週間後、少なくとも2週間後、少なくとも3週間後、又は少なくとも4週間後に観察され得る。いくつかの実施形態では、(i)対象のCD8+T細胞の拡大若しくは増殖の増加、(ii)対象のCD8+T細胞機能の増加、(iii)CD8+T細胞疲弊の減少、又は(iv)それらの組み合わせは、1、2、3、又は4つ以上の投与サイクル後に観察され得る。いくつかの実施形態では、(i)対象のCD8+T細胞の拡大若しくは増殖の増加、(ii)対象のCD8+T細胞機能の増加、(iii)CD8+T細胞疲弊の減少、又は(iv)それらの組み合わせは、Fc対応抗TIGIT抗体、例えばAB308、BMS-986207、チラゴルマブ、ピボストリマブ、エチグリマブ、オシペリマブ、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327、ラルザパストツグ、及びJS006で治療された患者における対応する時間での対応する測定値よりも大きい。

10

20

30

【0253】

追加的に又は代替的に、本開示は、がんの治療を必要とするヒト対象におけるがんを治療するための方法であって、WT IgG1と比較してFcγRへの結合が低減している抗TIGIT抗体を対象に投与することを含み、抗TIGIT抗体の最初の投与後に、骨髓系細胞、リンパ系細胞、又はそれらの組み合わせの拡大又は増殖又は活性化が存在する方法を提供する。いくつかの実施形態では、Treg又はTIGIT+Tregの減少は、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%、又は30%以下である。いくつかの実施形態では、投与は、抗TIGIT抗体が投与され、次いで、後の時点（例えば、先の投与から1、2、3、4、5、6、7、又は8週間以上後）に再投与される、1つ以上（例えば、1、2、3、又は4以上）の投与サイクルを含み得る。例えば、1つ以上の投与サイクルは、抗TIGIT抗体を対象に2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、5週間に1回、6週間に1回、7週間に1回、又は8週間に1回投与することを含み得る。いくつかの実施形態では、1つ以上の投与サイクルは、抗TIGIT抗体を約10mg/kg～約20mg/kgの用量で対象に投与することを含み得る。いくつかの実施形態では、1つ以上の投与サイクルは、約500mg～約2000mg、約600mg～約800mg、約900mg～約1200mg、約1200mg～約1600mg、又は約1200mg～約1500mgの範囲の用量で抗TIGIT抗体を対象に投与することを含み得る。いくつかの実施形態では、骨髓系細胞、リンパ系細胞、又はそれらの組み

40

50

合わせの拡大又は増殖又は活性化は、抗TIGIT抗体の投与から少なくとも1日後、少なくとも1週間後、少なくとも2週間後、少なくとも3週間後、又は少なくとも4週間後に観察され得る。いくつかの実施形態では、骨髄系細胞、リンパ系細胞、又はそれらの組み合わせの拡大又は増殖又は活性化は、1、2、3、又は4つ以上の投与サイクル後に観察され得る。いくつかの実施形態では、骨髄系細胞、リンパ系細胞、又はそれらの組み合わせの拡大又は増殖又は活性化は、Fc対応抗TIGIT抗体、例えばAB308、BMS-986207、チラゴルマブ、ビボストリマブ、エチグリマブ、オシペリマブ、ラルザパストツグ、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327、及びJS006で治療された患者における対応する時間での対応する測定値よりも大きい。

10

【0254】

c. 1つ以上の追加の療法

前述の方法のいずれかの目的のために、治療の方法は、1つ以上の追加の療法の投与を更に含み得る。好適な追加の療法は、セクションIVに記載されている。

【0255】

前述の方法のいくつかでは、追加の療法は、免疫療法剤であり得る。Fcエフェクター機能が低減又は消失した本開示の抗TIGIT抗体と好適に組み合わせることができる免疫療法剤としては、チェックポイント阻害剤、例えば、CTLA-4、PD-1、及びPD-L1のアンタゴニスト、並びにATP-アデノシン標的化剤、例えば、A_{2a}R及び／又はA_{2b}Rのアンタゴニスト、CD39の阻害剤、及びCD73の阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。開示される抗TIGIT抗体（例えば、ドムバナリマブ）と組み合わせられ得る具体的なCPIとしては、イピリムマブ（YERVOY（登録商標））、ニボルマブ（OPDIVO（登録商標））、ペンブロリズマブ（KEYTRUDA（登録商標））、センプリマブ（LIBTAYO（登録商標））、アベルマブ（BAVE NCIO（登録商標））、デュルバルマブ（IMFINZI（登録商標））、アテゾリズマブ（TECENTRIQ（登録商標））、及びジムベレマブ（AB122）が挙げられるが、これらに限定されない。免疫関連有害事象を含む治療関連有害事象は、CTLA-4アンタゴニスト及びPD-1／PD-L1アンタゴニストなどの多くの免疫チェックポイント阻害剤CPIで観察されている。例えば、既知のPD-（L）1クラスのリスク効果には、スティーブンス・ジョンソン症候群、心筋炎、肺炎、免疫介在性肺疾患、及び間質性肺疾患；注入関連反応、免疫媒介性肝炎、及び免疫媒介性腸炎などの潜在的リスクなどの同定されたリスクが含まれる。本治療方法の目的のために、Fcエフェクター機能が低減又は消失した抗TIGIT抗体（例えば、ドムバナリマブ）とCPI（上に列挙したものなど）とを組み合わせることは、所与のCPIを単独で投与した場合に起こり得る1つ以上の治療関連有害事象（例えば、免疫関連有害事象など）の可能性、全体的な発生、又は重症度の増加をもたらさないと考えられる。また、本開示のFcエフェクター機能が低減又は消失した抗TIGIT抗体（例えば、ドムバナリマブ）の投与方法は、所与のCPIについて予想されるものを超える、T細胞（例えば、CD8+T細胞）、Treg、及び／又は他の骨髄系若しくはリンパ系の更なる喪失、減少、又は不活化をもたらさないと考えられる。

20

30

40

【0256】

前述の方法のいくつかでは、追加の療法は、1つ以上の化学療法剤であり得る。当業者は、好適な化学療法レジメンを選択することができ、その決定は、特定のがん及び／又は対象のがんの変異状態及び／又は疾患のステージに対する現在の標準治療によって情報を得ることができる。詳細な標準治療ガイドラインは、例えば、National Comprehensive Cancer Network（NCCN）によって公開されている。多くの化学療法剤がT細胞及び他の免疫細胞の減少を引き起こすことが当該分野で理解されている。開示された方法の目的のために、本開示のFcエフェクター機能が低減又は消失した抗TIGIT抗体（例えば、ドムバナリマブ）の投与は、所与の化学療法剤について予想されるものを超える、T細胞（例えば、CD8+T細胞）、Treg、及び

50

／又は他の骨髓系若しくはリンパ系の更なる喪失、減少、又は不活化をもたらさないと考えられる。

【0257】

いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の治療薬は、エトラマデナントを含む。いくつかの実施形態では、エトラマデナントの治療有効量は、経口投与される1日当たり、約50mg～約250mg、経口投与される1日当たり約50mg～約225mg、経口投与される1日当たり約50mg～約150mg、又は経口投与される1日当たり約100mg～約250mgである。いくつかの実施形態では、エトラマデナントの治療有効量は、経口投与される1日当たり、約50mg、約75mg、約100mg、約150mg、約175mg、約200mg、約225mg、又は約250mgである。

10

【0258】

いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の治療薬は、ジムベレマブ及びエトラマデナントを含む。いくつかの実施形態では、ジムベレマブの治療有効量は、3週間毎に静脈内投与される約360mg、又は4週間毎に静脈内投与される約480mgであり、エトラマデナントの治療有効量は、経口投与される1日当たり約50mg～約250mg、又は経口投与される1日当たり約50mg～約150mgである。いくつかの実施形態では、ジムベレマブの治療有効量は、6週間毎に静脈内投与される約720mg、6週間毎に静脈内投与される約760mg、6週間毎に静脈内投与される約960mg、又は6週間毎に静脈内投与される約760mg～約960mgであり、エトラマデナントの治療有効量は、経口投与される1日当たり約50mg～約250mg、又は経口投与される1日当たり約50mg～約150mgである。

20

【0259】

いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の治療薬は、クエムリクルスタットを含む。いくつかの実施形態では、クエムリクルスタットの治療有効量は、2週間毎に静脈内投与される約100mg～約200mg、又は3週間毎に静脈内投与される約300mgである。

【0260】

いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の治療薬は、ジムベレマブ及びクエムリクルスタットを含む。いくつかの実施形態では、ジムベレマブの治療有効量は、3週間毎に静脈内投与される約360mg、又は4週間毎に静脈内投与される約480mgであり、クエムリクルスタットの治療有効量は、3週間毎に静脈内投与される約300mgである。いくつかの実施形態では、ジムベレマブの治療有効量は、6週間毎に静脈内投与される約720mg、6週間毎に静脈内投与される約760mg、6週間毎に静脈内投与される約960mg、又は6週間毎に静脈内投与される約760mg～約960mgであり、クエムリクルスタットの治療有効量は、3週間毎に静脈内投与される約300mgである。

30

【0261】

d. 投与サイクル

前述の治療方法のいずれかの目的のために、投与サイクルは、例えば、週2回、週1回、2週間毎に1回、3週間毎に1回、4週間毎に1回、5週間毎に1回、6週間毎に1回、7週間毎に1回、又は8週間毎に1回の投与を含み得る。いくつかの実施形態では、投与サイクルは、Q2W、Q3W又はQ4Wで投与される約10mg/kg～約20mg/kgの本開示の抗体（例えば、ドムバナリマブ）を含み得る。特定の例では、投与サイクルは、Q2Wで投与される約10mg/kgの抗体を含み得る。別の特定の例では、投与サイクルは、Q2Wで投与される約15mg/kgの抗体を含み得る。別の特定の例では、投与サイクルは、Q3Wで投与される約15mg/kgの抗体を含み得る。別の特定の例では、投与サイクルは、Q3Wで投与される約20mg/kgの抗体を含み得る。別の特定の例では、投与サイクルは、Q4Wで投与される約20mg/kgの抗体を含み得る。いくつかの実施形態では、投与サイクルは、Q2W、Q3W、又はQ4Wで投与される約500mg～約2000mgの抗体を含み得る。いくつかの実施形態では、投与サイクルは、Q2W、Q3W、又はQ4Wで投与される約600mg～約1600mgの抗体を

40

50

含み得る。いくつかの実施形態では、投与サイクルは、Q 2 W、Q 3 W、又は Q 4 W で投与される約 1 0 0 0 m g ～約 1 5 0 0 m g の抗体を含み得る。特定の例では、投与サイクルは、Q 2 W、Q 3 W、又は Q 4 W で投与される約 6 0 0 m g ～約 8 0 0 m g の抗体を含み得る。特定の例では、投与サイクルは、Q 2 W、Q 3 W、又は Q 4 W で投与される約 9 0 0 m g ～約 1 2 0 0 m g の抗体を含み得る。特定の例では、投与サイクルは、Q 2 W、Q 3 W、又は Q 4 W で投与される約 1 2 0 0 m g ～約 1 6 0 0 m g の抗体を含み得る。特定の例では、投与サイクルは、Q 2 W で投与される約 6 0 0 m g ～約 8 0 0 m g の抗体を含み得る。特定の例では、投与サイクルは、Q 3 W で投与される約 9 0 0 m g ～約 1 2 0 0 m g の抗体を含み得る。特定の例では、投与サイクルは、Q 4 W で投与される約 1 2 0 0 m g ～約 1 6 0 0 m g の抗体を含み得る。特定の例では、投与サイクルは、Q 2 W で投与される約 1 0 0 0 m g の抗体を含み得る。別の特定の例では、投与サイクルは、Q 2 W で投与される約 1 2 0 0 m g の抗体を含み得る。別の特定の例では、投与サイクルは、Q 3 W で投与される約 1 2 0 0 m g の抗体を含み得る。別の特定の例では、投与サイクルは、Q 3 W で投与される約 1 5 0 0 m g の抗体を含み得る。別の特定の例では、投与サイクルは、Q 4 W で投与される約 1 5 0 0 m g の抗体を含み得る。

10

【0262】

e. 抗 T I G I T 抗体

前述の方法の好適な抗 T I G I T 抗体は、セクション I I I に記載されている。前述の方法のいくつかの実施形態では、抗 T I G I T 抗体は、F c γ R に結合する能力が低減した I g G 4 又は I g G 1 である。いくつかの実施形態では、抗 T I G I T 抗体は、F c γ R に結合しない I g G 4 又は I g G 1 である。F c γ R 結合を低減又は消失させることができる I g G 1 に対する様々な修飾は、上記に記載されている。

20

【0263】

前述の方法のいくつかの実施形態では、抗 T I G I T 抗体は、ドムバナリマブ又はドムバナリマブの抗原結合断片である。いくつかの実施形態では、抗 T I G I T 抗体は、セクション I I I に記載されるように、ドムバナリマブのヒト T I G I T への結合を少なくとも 5 0 % (例えば、少なくとも 5 0 %、少なくとも 5 5 %、少なくとも 6 0 %、少なくとも 6 5 %、少なくとも 7 0 %、少なくとも 8 0 %、少なくとも 8 5 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 5 %) 競合的に阻害する。いくつかの実施形態では、抗 T I G I T 抗体は、ドムバナリマブと同じ T I G I T のエピトープに結合する。前述の方法のいくつかの実施形態では、抗 T I G I T 抗体は、バリエントドムバナリマブである。いくつかの実施形態では、抗 T I G I T 抗体は、配列番号 2 に対して少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 1 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 3 %、少なくとも 9 4 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 %、少なくとも 9 9 %、又は 1 0 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 1、配列番号 3 に対して少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 1 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 3 %、少なくとも 9 4 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 %、少なくとも 9 9 %、又は 1 0 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 2、配列番号 4 に対して少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 1 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 3 %、少なくとも 9 4 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 %、少なくとも 9 9 %、又は 1 0 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 3、配列番号 5 に対して少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 1 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 3 %、少なくとも 9 4 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 %、少なくとも 9 9 %、又は 1 0 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 1、配列番号 6 に対して少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 1 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 3 %、少なくとも 9 4 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 %、少なくとも 9 9 %、又は 1 0 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 2、配列番号 7 に対して少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 1 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 3 %、少なくとも 9 4 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 %、少

30

40

50

なくとも 99%、又は 100% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR3 を含む。

【0264】

前述の方法のいくつかの実施形態では、抗 TIGIT 抗体は、配列番号 8 又は 10 に対して少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、又は 100% の配列同一性を有する重鎖可変領域と、配列番号 9 又は 11 に対して少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、又は 100% の配列同一性を有する軽鎖可変領域と、を含む。いくつかの実施形態では、抗 TIGIT 抗体は、配列番号 12 に対して少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、又は 100% の配列同一性を有する重鎖と、配列番号 13 に対して少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、又は 100% の配列同一性を有する軽鎖と、を含む。

10

【0265】

前述の方法のいくつかの実施形態では、抗 TIGIT 抗体は、約 10 mg/mL ~ 約 100 mg/mL の抗体、又は約 20 mg/mL ~ 約 60 mg/mL の抗体、約 15 ~ 約 25 mM の His / His - Cl を含有する緩衝液、スクロース、デキストロース、及びマンニトールからなる群から選択される約 5% ~ 約 10% (重量 / 体積) の賦形剤、約 0 mg/mL ~ 約 10 mg/mL の NaCl、及び約 0.1 mg/mL ~ 約 0.3 mg/mL のポリソルベート 80 を含む水溶液として注射のために製剤化され得る。更なる実施形態は、セクション V に記載される。

20

【0266】

f. 対象

本明細書に記載の治療、予防又は方法を必要とする患者 (又は対象) は、がんを有するヒト対象であり得る。いくつかの実施形態では、がん又はその腫瘍生検 (腫瘍細胞及び免疫細胞の両方を含み得る) は、PD-1 陽性又は過剰発現であり得る。いくつかの実施形態では、がんは、PD-L1 陽性又は過剰発現であり得る。いくつかの実施形態では、がんは、CTLA 陽性又は過剰発現であり得る。いくつかの実施形態では、がんは、CD73 陽性又は過剰発現であり得る。いくつかの実施形態では、がんは、DNAM-1 陽性又は過剰発現であり得る。いくつかの実施形態では、がんは、PVR 陽性又は過剰発現であり得る。いくつかの実施形態では、がんは、TIGIT 陽性又は過剰発現であり得る。いくつかの実施形態では、がんは、Ki67 陽性又は過剰発現、任意選択的に、CD8 陽性及び Ki67 陽性又は過剰発現であり得る。いくつかの実施形態では、がんは、高い腫瘍変異負荷 (TMB) を有し得る。いくつかの実施形態では、がんは、標的療法が規制当局による販売承認を受けているゲノム変異を有し得ない。いくつかの実施形態では、がんは、(i) CD73、DNAM-1、PVR、TIGIT、PD-L1、PD-1、CTLA、及び CD8-Ki67、又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択されるバイオマーカーが陽性であるか、又は過剰発現若しくはダウンレギュレートしていてもよく、(ii) 高い TMB を有していてもよく、(iii) 標的療法が規制当局による販売承認を受けているゲノム変異を有していてもよく、あるいは (iv) (i) ~ (iii) の任意の組み合わせを有していてもよい。バイオマーカーが陽性である及び / 又は過剰発現しているがんの同定は、好適な免疫組織化学 (IHC) アッセイ及び腫瘍生検の試料を用いて行われ得る。バイオマーカー「陽性」及びバイオマーカー「過剰発現」又は「高」がんの基準は、腫瘍部位及び / 又はタイプ、使用される抗体、並びにアッセイ条件によって影響され得る。PD-L1 発現を評価するための好適な抗体には、抗体クローン 22C3、28-8、SP142、SP263 及び 73-10 が含まれる。PD-L1 発現は、腫

30

40

50

瘍比率スコア (TPS)、複合陽性スコア (CPS)、バックグラウンドを上回る任意の PD-L1 膜染色を伴う腫瘍細胞のパーセンテージ (%TC)、PD-L1 発現腫瘍浸潤細胞によって占有される腫瘍面積の比率 (%IC)、又は腫瘍面積陽性 (TAP) スコアとして報告され得る。TPS は、任意の強度で部分的又は完全な膜染色を示す生存腫瘍細胞のパーセンテージである。TPS 又は %TC は、典型的には、NSCLC における PD-L1 発現を評価するために使用されるが、他の尺度が使用されてもよい。TPS 又は %TC が、PD-L1 発現を評価するために使用される場合、PD-L1 陽性腫瘍は、1% 以上、5% 以上、10% 以上、又は 50% 以上の TPS 又は %TC スコアを有し得、50% 以上のスコアは、典型的には、PD-L1 高と称される。CPS 及び TAP は、NSCLC 以外の腫瘍 (例えば、HNSCC、黒色腫、UBC、TNBD、子宮頸部、食道、胃、GEJ、RCC、HCC など) における PD-L1 発現を定量化するために使用されるアプローチの 1 つであり、CPS は、PD-L1 染色細胞 (腫瘍、リンパ球又はマクロファージ) の数を生存腫瘍細胞の数で割り、100 を乗じたものである。TAP スコアは、任意の強度で PD-L1 膜染色を有する腫瘍細胞及び任意の強度で PD-L1 染色を有する腫瘍関連免疫細胞によって覆われた腫瘍面積の合計パーセンテージとして定義される。PD-L1 陽性腫瘍は、1 以上、5 以上、10 以上若しくは 20 以上の CPS、又は 1% 以上、5% 以上、10% 以上若しくは 20% 以上の TAP を有し得る。DNAM-1 を評価するための好適な抗体としては、抗体クローン R102 (Sino Biologicals) が挙げられる。PVR を評価するための好適な抗体としては、抗体クローン D3G7H (Cell Signaling Technology) が挙げられる。TIGIT を評価するための好適な抗体としては、抗体クローン SP410 (Spring Biosciences) が挙げられる。Ki67 を評価するための好適な抗体としては、抗体クローン MIB-1 が挙げられる。腫瘍変異負荷 (TMB) は、DNA メガベース当たりの変異の数として定義される。TMB は、歴史的に、腫瘍組織の全ゲノム配列決定 (WGS) 又は全エクソーム配列決定 (WES) を用いて評価されてきたが、標的化次世代配列決定 (NGS) と WES との間の良好な相関が報告されている。NGS はまた、特定の遺伝子変化を検出するために同時に使用され得る。腫瘍組織の生検試料から TMB を測定するほど確立されてはいないが、TMB 及び遺伝子変化はまた、血漿中の循環腫瘍 DNA から同定することもできる。いくつかの実施形態では、バイオマーカー陽性、過剰発現若しくは高がんの同定並びに／又は TMB 及び／若しくは遺伝子変化の評価は、PD-L1 IHC 22C3 (pharmDx)、PD-L1 IHC 28-8 (pharmDx)、PD-L1 SP142 アッセイ (Ventana)、PD-L1 SP263 アッセイ (Ventana)、FoundationOne CDx (TMB 状態を含む個体のゲノムプロファイルの特徴付けるため)、及び MSK-IMPACT 腫瘍プロファイリング (TMB 状態を含む個体のゲノムプロファイルの特徴付けるため) などの FDA 承認試験を使用して行うことができる。

【0267】

本明細書に記載される抗体は、がん (例えば、がん、肉腫、白血病、リンパ腫及び骨髄腫) の治療及び／又は予防に有用である。いくつかの実施形態では、本開示は、本開示の抗体及び少なくとも 1 つの追加の治療薬を用いたがんの治療及び／又は予防のための方法を提供し、その例は、本明細書の他の箇所に記載されている。特定の実施形態では、本開示は、本開示の抗体及び免疫腫瘍薬である少なくとも 1 つの追加の治療薬を、任意選択的に 1 つ以上の化学療法剤と共に用いたがんの治療及び／又は予防のための方法を提供する。更なる実施形態では、免疫腫瘍薬は、免疫チェックポイント阻害剤又は ATP-アデノシン軸を標的とする薬剤である。なお更なる実施形態では、ATP-アデノシン軸標的化剤は、A_{2a}R アンタゴニスト、A_{2b}R アンタゴニスト、A_{2a}R 及び A_{2b}R のアンタゴニスト、CD73 阻害剤、又は CD39 阻害剤であり、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1、PD-L1、BTLA、LAG3、B7 ファミリーメンバー、TIM3、又は CTLA-4 のうちの少なくとも 1 つの活性を遮断する。なお更なる実施形態では、ATP-アデノシン軸標的化剤は、A_{2a}R アンタゴニスト、A_{2b}R アンタゴニスト、A

10

20

30

40

50

2aR及びA2bRのアンタゴニスト、CD73阻害剤、又はCD39阻害剤であり、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1、PD-L1、又はCTLA-4のうちの少なくとも1つの活性を遮断する。なお更なる実施形態では、ATP-アデノシン軸標的化剤は、A2aRアンタゴニスト、A2bRアンタゴニスト、A2aR及びA2bRのアンタゴニスト、CD73阻害剤、又はCD39阻害剤であり、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1、又はPD-L1のうちの少なくとも1つの活性を遮断する。治療及び／又は予防を達成するために、本開示の抗体及び追加の治療薬は、「治療有効量」で投与される。

【0268】

本開示の方法は、アジュバント環境で実施することができる。「アジュバント環境」は、対象が増殖性疾患、特にがんの既往歴を有し、一般に（必ずしも必須ではない）、手術、放射線療法、及び／又は化学療法を含むが、これらに限定されない療法に応答している臨床環境を指す。しかしながら、増殖性疾患の既往歴のため、これらの対象は、再発及び／又は疾患の進行のリスクがあると考えられる。「アジュバント環境」における治療又は投与は、治療の後続形態を指す。一般に、疾患又は状態が再発するリスクを低下させるために、一次治療に加えてアジュバント療法が行われる。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、がんを有する又はがんのリスクがある対象に、治療有効量の本明細書に開示される任意の抗体をアジュバント環境で投与することを含む、がんの治療又は効果的な予防の方法である。

【0269】

本明細書で提供される方法はまた、「ネオアジュバント環境」でも実施することができる。すなわち、方法は、一次療法の前に実施することができる。いくつかの態様では、対象は、以前に治療されている。他の態様では、対象は、以前に治療されていない。いくつかの態様では、一次治療は、第一選択療法である。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、がんを有する又はがんのリスクがある対象に、治療有効量の本明細書に開示されるいずれかの抗体をネオアジュバント環境で投与することを含む、がんの治療又は効果的な予防の方法である。

【0270】

本明細書で提供される方法はまた、第一選択、第二選択、第三選択、又はそれ以上の治療として示され得る。

【0271】

いくつかの実施形態では、がんは、局所進行性及び／若しくは切除不能、転移性、又は転移性になるリスクがあるものであり得る。代替的に、又は加えて、がんは再発性であるか、又は標準治療などの治療にもはや応答しない可能性がある。特定の実施形態では、がんは、(i)局所進行性、切除不能、局所進行性切除不能、若しくは転移性、(ii)標準治療、CPI、若しくはより具体的にはPD-1若しくはPD-L1アンタゴニストなどの治療にもはや応答しない、又は(iii)(i)及び(ii)の組み合わせであり得る。対象が「治療にもはや応答しない」かどうかの決定は、例えば、奏効又は疾患の進行の停滞に基づいて、対象の医療提供者によって行われ得る。

【0272】

本開示によって企図されるがんの例示的なタイプとしては、泌尿生殖路（例えば、膀胱、腎臓、腎細胞、陰茎、前立腺、精巣、フォンヒッペル・リンダウ病など）、子宮、子宮頸部、卵巣、乳房、胃腸管（例えば、食道、中咽頭、胃、小腸若しくは大腸、結腸、又は直腸）、骨、骨髄、皮膚（例えば、黒色腫）、頭頸部、肝臓、胆嚢、胆管、心臓、肺、膵臓、唾液腺、副腎、甲状腺、脳（例えば、神経膠腫）、神経節、中枢神経系（CNS）、末梢神経系（PNS）、造血系（すなわち、血液悪性腫瘍）、及び免疫系（例えば、脾臓又は胸腺）のがんが挙げられる。

【0273】

いくつかの実施形態では、本開示による抗体は、固形腫瘍の治療及び／又は予防に有用である。固形腫瘍は、卵巣がん、子宮内膜がん、乳がん、肺がん（小細胞又は非小細胞）、結腸直腸がん、前立腺がん、子宮頸がん、胆道がん、膵臓がん（例えば、膵臓神経内分

10

20

30

40

50

泌腫瘍（pNET））、胃がん、食道がん、肝臓がん（例えば、肝細胞がん）、腎臓がん（例えば、腎細胞がん）、頭頸部腫瘍、中皮腫、皮膚がん（例えば、黒色腫、メルケル細胞がん）、肉腫、中枢神経系（CNS）血管芽細胞腫、及び脳腫瘍（例えば、星状細胞腫、乏突起神経膠腫及び神経膠芽腫などの神経膠腫）であり得る。固形腫瘍はまた、局所進行性及び／若しくは切除不能固形腫瘍、転移性固形腫瘍、再発性固形腫瘍、標準治療などの治療にもはや応答しない固形腫瘍、又はそれらの組み合わせであってもよい。

【 0 2 7 4 】

いくつかの実施形態では、本開示による抗体は、肺がん、泌尿生殖器がん、胃腸がん、子宮頸がん、卵巣がん、又はそれらの組み合わせの治療及び／又は予防に有用であり、任意選択的で、腫瘍は、局所進行性及び／又は切除不能腫瘍、転移性腫瘍、再発性腫瘍、標準治療などの治療にもはや応答しない腫瘍、又はそれらの任意の組み合わせである。

【 0 2 7 5 】

いくつかの実施形態では、がんは、肺がんである。更なる実施形態では、肺がんは、非小細胞肺がん（NSCLC）であり、任意選択的に、がんは、（i）局所進行性、切除不能、局所進行性切除不能、若しくは転移性であり、（ii）標準治療などの治療にもはや応答しない、又は（iii）（i）及び（ii）の組み合わせである。なお更なる実施形態では、NSCLCは、肺扁平上皮細胞がん又は肺腺がんであり得る。例えば、一例では、肺がんは局所進行性切除不能なNSCLCであり、がんは最終的な白金系同時化学放射線治療の後に進行していない。別の例では、肺がんは、局所進行性又は転移性疾患に関して治療未経験である局所進行性又は転移性扁平上皮又は非扁平上皮NSCLCである。

【 0 2 7 6 】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の治療、予防、又は方法を必要とする患者は、NSCLC（扁平上皮又は非扁平上皮疾患）を有するヒト対象であってもよく、特定の実施形態では、切除不能な局所進行性疾患（ステージIIIA、IIIB、IIIC）又は転移性疾患（ステージIV）を有する患者であってもよい。いくつかの実施形態では、NSCLCは、PharmDx 22C3、28-8 pharmDx (Dako)、SP263 assay (Ventana)、又はSP142 assay (Ventana)などの、臨床的に検証されたPD-L1 IHCアッセイ又はFDA承認試験によって測定される場合、TPS 50%以上又はTC 50%以上に対応するPD-L1高であり得る。いくつかの実施形態では、NSCLCは、臨床的に検証されたPD-L1 IHCアッセイ又はFDA承認試験によって測定される場合、TPS 50%未満又はTC 50%未満に対応するPD-L1発現であり得、例えば、約1%、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、又はそれらの範囲、例えば、約1~10%、約10%~20%、約20~30%、約30~40%、約40~49%、約1~49%、約1~25%、又は約25~49%である。いくつかの実施形態では、NSCLCは、臨床的に検証されたPD-L1 IHCアッセイ又はFDA承認試験によって測定される場合、TPS 20%以上、25%以上、30%以上、35%以上、40%以上、若しくは45%以上、又はTC 20%以上、25%以上、30%以上、35%以上、40%以上、若しくは45%以上に対応するPD-L1発現であり得る。いくつかの実施形態では、がんは、腫瘍変異負荷—高（TMB—H；FDA承認試験によって測定される場合、10変異／メガベース（mut／Mb）以上）であり得る。がんは、標的療法が規制当局による販売承認を受けているゲノム変異を有していても有していなくてもよく、そのような変異を有する遺伝子の非限定的な例としては、ALK融合がん遺伝子、EGFR、ROS、BRAF、及びNTRKが挙げられる。前述の実施形態では、がんは、CD73、DNAM-1、PVR、TIGIT、及びCD8-Ki67、又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択されるバイオマーカーが陽性であるか、又は過剰発現若しくはダウンレギュレートしていてもよい。

【 0 2 7 7 】

いくつかの実施形態では、がんは、胃腸がんである。様々な実施形態では、胃腸がんは

、食道がん、胃がん、結腸直腸がん、膵臓がん又は肝臓がんであり、任意選択的に、がんは、(i) 局所進行性、切除不能、局所進行性切除不能、若しくは転移性であり、及び／又は(ii) 標準治療などの治療にもはや応答しない。

【0278】

いくつかの実施形態では、がんは、上部GIがん、例えば、食道又は胃がんであり、任意選択的に、上部GIがんは、(i) 局所進行性、切除不能、局所進行性切除不能、若しくは転移性であり、及び／又は(ii) 標準治療などの治療にもはや応答しない。更なる実施形態では、上部GIがんは、腺がん、扁平上皮細胞がん、又はそれらの任意の組み合わせである。なお更なる実施形態では、上部GIがんは、食道腺がん(EAC)、食道扁平上皮がん(ESCC)、胃食道接合部腺がん(GEJ)、胃腺がん(本明細書では「胃がん」とも呼ばれる)又はそれらの任意の組み合わせであり、任意選択的に、がんは、(i) 局所進行性、切除不能、局所進行性切除不能、若しくは転移性であり、及び／又は(ii) 標準治療などの治療にもはや応答しない。なお更なる実施形態では、上部GIがんは、食道腺がん(EAC)、胃食道接合部腺がん(GEJ)、胃腺がん(GA)又はそれらの任意の組み合わせであり、任意選択的に、がんは、(i) 局所進行性、切除不能、局所進行性切除不能、若しくは転移性であり、及び／又は(ii) 標準治療などの治療にもはや応答しない。

【0279】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の治療、予防、又は方法を必要とする患者は、胃腸がん、任意選択的に、(i) 上部GIがん、(ii) GA、GEJ、ESCC、EAC、及びそれらの任意の組み合わせからなる群から選択されるGIがん、(iii) GA、GEJ、EAC、及びそれらの任意の組み合わせからなる群から選択されるGIがんを有するヒト対象であってもよく、特定の実施形態では、局所進行性切除不能又は転移性疾患を有する患者であってもよい。患者は、以前の全身治療による治療を受けたことがあってもなくてもよく、チェックポイント阻害剤(CPI) 未経験であっても経験があってもよい。いくつかの実施形態では、がんは、PD-L1を発現であり得る(例えば、Ventana PD-L1 (SP263) アッセイで測定されたTAP(腫瘍面積陽性) 1%未満、1%以上、5%以上、10%以上、1%~5%未満、5%~10%未満、若しくは10%超、又は別の臨床的に検証されたPD-L1 IHCアッセイによって測定された同等の値)。いくつかの実施形態では、がんは、腫瘍変異負荷-高(TMB-H; 臨床的に検証される又はFDA承認試験によって測定される場合、10変異/メガベース(mut/Mb) 以上) であり得る。がんは、標的療法が規制当局による販売承認を受けているゲノム変異を有していても有していなくてもよく、そのような変異を有する遺伝子の非限定的な例としては、ALK融合がん遺伝子、EGFR、ROS、BRAF、及びNTRKが挙げられる。前述の実施形態では、がんは、CD73、DNAM-1、PVR、TIGIT、及びCD8-Ki67、又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択されるバイオマーカーが陽性であるか、又は過剰発現若しくはダウンレギュレートしていてもよい。

【0280】

いくつかの実施形態では、本開示による抗体は、NSCLC、頭頸部扁平上皮がん(HNSCC)、腎細胞がん(RCC)、乳がん、結腸直腸がん(CRC)、黒色腫、膀胱がん、卵巣がん、子宮内膜がん、メルケル細胞、及び胃食道がんの治療及び／又は予防に有用である。

【0281】

本開示はまた、他のがん関連疾患、障害又は状態を治療又は予防する方法を提供する。がん関連疾患、障害、及び状態という用語の使用は、がんと直接的又は間接的に関連する状態を広範に指すことを意味し、例えば、血管新生及び前がん状態、例えば、異形成、並びに非がん性増殖性疾患障害又は状態、例えば良性増殖性乳房疾患及び乳頭腫を含む。明確にするために、がん関連疾患、障害及び状態という用語は、がん自体を含まない。いくつかの実施形態では、本開示は、本開示の抗体及び少なくとも1つの追加の治療薬を用い

たがん関連疾患、障害又は状態の治療の方法を提供し、その例は、本明細書の他の箇所に記載されている。

【0282】

以下の実施形態は、本開示を説明するために与えられる。本発明は、以下の実施形態に限定されるものではないことを理解されたい。

【0283】

実施形態1：がんの治療を必要とするヒト対象においてがんを治療する方法であって、WTヒトIgG1と比較して、1つ以上の活性化ヒトFcγRへの結合が低減している抗TIGIT抗体を対象に投与することを含み、T細胞の測定値についてのベースラインからの対象の変化率が、Fc対応抗TIGIT抗体で治療された対象の集団における対応する測定値よりも小さい差で異なるか、又は健康な対象の集団における対応する測定値と統計的に異ならず、CD8+T細胞の測定値が、(i)ベースラインでの第1の試料において、及び抗TIGIT抗体の投与の1日以上後又は1週間以上後に得られた第2の試料において測定されたCD8+T細胞とTregとの比、あるいは(ii)ベースラインでの第1の試料において、及び抗TIGIT抗体の投与の1日以上後又は1週間以上後に得られた第2の試料において測定されたTreg、CD8+T細胞、又はそれらの組み合わせの絶対数である、方法。

10

【0284】

実施形態2：(i)ベースラインでの第1の試料において、及び抗TIGIT抗体の投与の最初の投与の1週間以上後に得られた第2の試料において測定された対象の総CD8+T細胞とTregとの比は、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%、又は30%以下だけ異なる、あるいは(ii)ベースラインでの第1の試料において、及び抗TIGIT抗体の投与の最初の投与の1週間以上後の第2の試料において測定された対象のTreg、CD8+T細胞又はそれらの組み合わせは、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%、又は30%以下だけ異なる、実施形態1の方法。

20

【0285】

実施形態3：投与は、1つ以上の投与サイクルを含む、実施形態1又は2に記載の方法。

30

【0286】

実施形態4：投与サイクルは、2週間に1回、3週間に1回、又は4週間に1回、対象に抗TIGIT抗体を投与することを含む、実施形態3に記載の方法。

【0287】

実施形態5：抗TIGIT抗体は、約5mg/kg、約10mg/kg、約15mg/kg、約20mg/kg、又は約25mg/kgの用量で対象に投与される、実施形態1～4のいずれか1つに記載の方法。

【0288】

実施形態6：抗TIGIT抗体は、約500mg～約2000mg、約600mg～約800mg、約900mg～約1200mg、約1200mg～約1600mg、又は約1200mg～約1500mgの範囲の用量で対象に投与される、実施形態1～5のいずれか1つに記載の方法。

40

【0289】

実施形態7：1つ以上の追加の治療薬の投与を更に含み、1つ以上の追加の治療薬は、任意選択的に、免疫療法剤、化学療法剤、化学療法レジメン、又はそれらの組み合わせである、実施形態1～6のいずれか1つに記載の方法。

【0290】

実施形態8：第1の試料及び第2の試料は、血液試料、腫瘍試料、及びそれらの組み合

50

わせから選択される、実施形態 1～7 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0291】

実施形態 9：第 2 の試料は、抗 T I G I T 抗体の最初の投与の 2、3、4、5、又は 6 週間後に得られる、実施形態 1～8 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0292】

実施形態 10：Fc 対応抗 T I G I T 抗体は、A B 3 0 8、B M S - 9 8 6 2 0 7、チラゴルマブ、ビボストリマブ、エチグリマブ、オシペリマブ、ラルザパストツグ、E O S - 4 4 8、S E A - T G T、A G E N 1 7 7 7、A G E N 1 3 2 7、及び J S 0 0 6 から選択される、実施形態 1～9 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0293】

実施形態 11：対象は、免疫関連有害事象を経験していない、実施形態 1～10 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0294】

実施形態 12：対象は、Fc 対応抗 T I G I T 抗体で治療されている対象よりも、免疫関連有害事象、又は任意選択的にグレード 3 以上の免疫関連有害事象を経験する可能性が低い、実施形態 1～10 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0295】

実施形態 13：免疫関連有害事象は、(i) 皮膚若しくは皮下組織障害、胃腸障害、肝臓胆管系障害、内分泌障害、又は呼吸器、胸部若しくは縦隔障害、(ii) 皮膚又は皮下組織障害、(iii) 発疹、口腔粘膜炎、口渴、大腸炎、下痢、肝炎、肺炎、内分泌障害、下垂体炎、甲状腺機能低下、甲状腺機能亢進、副腎不全、糖尿病、又はそれらの組み合わせ、(iv) 関節炎、肝炎、甲状腺機能低下、甲状腺機能亢進、注入関連反応、斑状丘疹性発疹、肺炎、掻痒、乾癬、発疹、顔の腫れ、又はそれらの組み合わせ、あるいは(v) 注入関連反応、斑状丘疹性発疹、掻痒、乾癬、発疹、又はそれらの組み合わせから選択される、実施形態 1 又は 12 に記載の方法。

【0296】

実施形態 14：がんの治療を必要とするヒト対象においてがんを治療する方法であって、W T I g G 1 と比較して F c γ R への結合が低減している抗 T I G I T 抗体を対象に投与することを含み、抗 T I G I T 抗体の最初の投与後に、(i) 対象の C D 8 + T 細胞増殖の増加、(ii) 対象の C D 8 + T 細胞機能の増加、(iii) C D 8 + T 細胞疲弊の減少、又は(iv) それらの組み合わせが存在し、T r e g 又は T I G I T + T r e g の減少が、Fc 対応抗 T I G I T 抗体で治療された同様の患者の集団における対応する測定値未満であるか、又は健康な対象の集団における対応する測定値と統計的に異なる方法。

【0297】

実施形態 15：対象の C D 8 + T 細胞増殖の増加、対象の C D 8 + T 細胞機能の増加、C D 8 + T 細胞疲弊の減少、及び総 T r e g 又は T I G I T + T r e g の減少は、ベースラインで得られた第 1 の試料及び抗 T I G I T 抗体の最初の投与の少なくとも 1 週間後に得られた第 2 の試料の測定によって決定される、実施形態 14 に記載の方法。

【0298】

実施形態 16：第 1 の試料及び第 2 の試料は、血液試料、腫瘍試料、及びそれらの組み合わせから選択される、実施形態 15 に記載の方法。

【0299】

実施形態 17：第 2 の試料は、抗 T I G I T 抗体の最初の投与の 2、3、4、5、又は 6 週間後に得られる、実施形態 15 又は 16 に記載の方法。

【0300】

実施形態 18：抗 T I G I T 抗体の 2 つ以上の投与サイクルを更に含む、実施形態 14～17 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0301】

実施形態 19：投与サイクルは、2 週間に 1 回、3 週間に 1 回、又は 4 週間に 1 回、対

10

20

30

40

50

象に抗TIGIT抗体を投与することを含む、実施形態18に記載の方法。

【0302】

実施形態20：抗TIGIT抗体は、約5mg/kg、約10mg/kg、約15mg/kg、約20mg/kg、又は約25mg/kgの用量で対象に投与される、実施形態14～19のいずれか1つに記載の方法。

【0303】

実施形態21：抗TIGIT抗体は、約500mg～約2000mg、約600mg～約800mg、約900mg～約1200mg、約1200mg～約1600mg、又は約1200mg～約1500mgの範囲の用量で対象に投与される、実施形態14～20のいずれか1つに記載の方法。

10

【0304】

実施形態22：総Treg又はTIGIT+Tregの任意の減少は、抗TIGIT抗体による治療を通して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%、又は30%以下である、実施形態14～21のいずれか1つに記載の方法。

【0305】

実施形態23：1つ以上の追加の治療薬の投与を更に含み、1つ以上の追加の治療薬は、任意選択的に、免疫療法剤、化学療法剤、化学療法レジメン、又はそれらの組み合わせである、実施形態14～22のいずれか1つに記載の方法。

20

【0306】

実施形態24：CD8+T細胞のTregに対する比は、Fc対応抗TIGIT抗体で治療された患者における対応する時間での対応する比よりも小さい差で異なる、実施形態14～23のいずれか1つに記載の方法。

【0307】

実施形態25：Fc対応抗TIGIT抗体は、AB308、BMS-986207、チラゴルマブ、ピボストリマブ、エチグリマブ、オシペリマブ、ラルザパストツグ、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327、及びJS006から選択される、実施形態14に記載の方法。

【0308】

実施形態26：対象は、免疫関連有害事象を経験していない、実施形態14～25のいずれか1つに記載の方法。

30

【0309】

実施形態27：対象は、Fc対応抗TIGIT抗体で治療されている対象よりも、免疫関連有害事象、又は任意選択的にグレード3以上の免疫関連有害事象を経験する可能性が低い、実施形態14～25のいずれか1つに記載の方法。

【0310】

実施形態28：免疫関連有害事象は、(i)皮膚若しくは皮下組織障害、胃腸障害、肝臓胆管系障害、内分泌障害、又は呼吸器、胸部若しくは縦隔障害、(ii)皮膚又は皮下組織障害、(iii)関節炎、肝炎、甲状腺機能低下、甲状腺機能亢進、注入関連反応、斑状丘疹性発疹、肺炎、掻痒、乾癬、発疹、顔の腫れ、又はそれらの組み合わせ、あるいは(iv)注入関連反応、斑状丘疹性発疹、掻痒、乾癬、発疹、又はそれらの組み合わせから選択される、実施形態26又は27に記載の方法。

40

【0311】

実施形態29：治療は、腫瘍サイズの減少、腫瘍数の減少、転移の減少、安定(SD)、部分奏効(PR)、完全奏効(CR)、又はそれらの組み合わせをもたらす、実施形態1～28のいずれか1つに記載の方法。

【0312】

実施形態30：治療は、プラセボ又は標準治療と比較して、全生存期間(OS)、無増悪生存期間(PFS)、疾患制御率(DCR)、全奏効率(ORR)、又はそれらの組み

50

合わせの改善をもたらす、実施形態 1～29 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0313】

実施形態 31：Treg、CD8+T細胞、CD4+T細胞、又はそれらの組み合わせを有意に減少させることなく、ヒト対象における TIGIT の CD155 への結合を遮断又は防止する方法であって、WT IgG1 と比較して FcγR への結合が低減している抗 TIGIT 抗体を対象に投与することを含む、方法。

【0314】

実施形態 32：Treg、CD8+T細胞、CD4+T細胞、又はそれらの組み合わせの低減における低減は、抗 TIGIT 抗体の投与前のベースライン測定値と 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%、又は 30% 以下だけ異なる、実施形態 31 に記載の方法。

10

【0315】

実施形態 33：Treg、CD8+T細胞、CD4+T細胞、又はそれらの組み合わせにおける任意の潜在的な低減は、抗 TIGIT 抗体の投与の 1 週間後、2 週間後、3 週間後、4 週間後、5 週間後、6 週間後、7 週間後、又は 8 週間後に評価される、実施形態 31 又は 32 に記載の方法。

【0316】

実施形態 34：対象は、がんを有する、実施形態 31～33 のいずれか 1 つに記載の方法。

20

【0317】

実施形態 35：抗 TIGIT 抗体は、1、2、3、又は 4 回の投与サイクルで投与される、実施形態 31～34 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0318】

実施形態 36：投与サイクルは、2 週間に 1 回、3 週間に 1 回、又は 4 週間に 1 回、対象に抗 TIGIT 抗体を投与することを含む、実施形態 35 に記載の方法。

【0319】

実施形態 37：抗 TIGIT 抗体は、約 5 mg/kg、約 10 mg/kg、約 15 mg/kg、約 20 mg/kg、又は約 25 mg/kg の用量で対象に投与される、実施形態 31～36 のいずれか 1 つに記載の方法。

30

【0320】

実施形態 38：抗 TIGIT 抗体は、約 500 mg～約 2000 mg、約 600 mg～約 800 mg、約 900 mg～約 1200 mg、約 1200 mg～約 1600 mg、又は約 1200 mg～約 1500 mg の範囲の用量で対象に投与される、実施形態 31～37 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0321】

実施形態 39：方法は、免疫関連有害事象をもたらさない、実施形態 31～38 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0322】

実施形態 40：対象は、Fc 対応抗 TIGIT 抗体で治療されている対象よりも、免疫関連有害事象、又は任意選択的にグレード 3 以上の免疫関連有害事象を経験する可能性が低い、実施形態 31～38 のいずれか 1 つに記載の方法。

40

【0323】

実施形態 41：免疫関連有害事象は、(i) 皮膚若しくは皮下組織障害、胃腸障害、肝臓胆管系障害、内分泌障害、又は呼吸器、胸部若しくは縦隔障害、(ii) 皮膚又は皮下組織障害、(iii) 関節炎、肝炎、甲状腺機能低下、甲状腺機能亢進、注入関連反応、斑状丘疹性発疹、肺炎、掻痒、乾癬、発疹、顔の腫れ、又はそれらの組み合わせ、あるいは(iv) 注入関連反応、斑状丘疹性発疹、掻痒、乾癬、発疹、又はそれらの組み合わせから選択される、実施形態 39 又は 40 に記載の方法。

50

【0324】

実施形態42：1つ以上の追加の治療薬の対象への投与を更に含み、1つ以上の追加の治療薬は、任意選択的に、免疫療法剤、化学療法剤、化学療法レジメン、又はそれらの組み合わせである、実施形態31～41のいずれか1つに記載の方法。

【0325】

実施形態43：Tregの減少は、抗TIGIT抗体による治療を通して1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、又は15%以下である、実施形態31～42のいずれか1つに記載の方法。

【0326】

実施形態44：抗TIGIT抗体の最初の投与後に、(i)対象のCD8+T細胞の増殖の増加、(ii)対象のCD8+T細胞機能の増加、(iii)CD8+T細胞疲弊の減少、又は(iv)それらの組み合わせが存在し得る、実施形態31～43のいずれか1つに記載の方法。

10

【0327】

実施形態45：(i)ベースラインでの第1の試料において、及び抗TIGIT抗体の最初の投与の1週間以上後に得られた第2の試料において測定された対象の総CD8+T細胞のTregに対する比は、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%、又は30%以下だけ異なり、(ii)ベースラインでの第1の試料において、及び抗TIGIT抗体の投与の最初の投与の1週間以上後の第2の試料において測定されたCD8+T細胞、Treg又はそれらの組み合わせの量は、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%、又は30%以下だけ異なり、あるいは(iii)それらの組み合わせである、実施形態31～44のいずれか1つに記載の方法。

20

【0328】

実施形態46：1つ以上の活性化ヒトFcγRへの結合が低減している抗TIGIT抗体は、1つ以上の活性化ヒトFcγRに結合する能力が低減しているFc領域を含み、任意選択的にIgG4又はIgG1である、実施形態1～45のいずれか1つに記載の方法。

30

【0329】

実施形態47：1つ以上の活性化ヒトFcγRへの結合が低減している抗TIGITは、1つ以上の活性化ヒトFcγRに結合しない、実施形態1～46のいずれか1つに記載の方法。

【0330】

実施形態48：抗TIGIT抗体は、配列番号2のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、配列番号3のアミノ酸配列を含む重鎖CDR2、配列番号4のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3、配列番号5のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、配列番号6のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2、及び配列番号7のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を含む、実施形態1～47のいずれか1つに記載の方法。

40

【0331】

実施形態49：抗TIGIT抗体は、配列番号8又は10と少なくとも90%の配列同一性を有する重鎖可変領域及び配列番号9又は11と少なくとも90%の配列同一性を有する軽鎖可変領域を含む、実施形態1～48のいずれか1つに記載の方法。

【0332】

実施形態50：抗TIGIT抗体は、配列番号12と少なくとも90%の配列同一性を有する重鎖及び配列番号13と少なくとも90%の配列同一性を有する軽鎖を含む、実施形態1～49のいずれか1つに記載の方法。

【0333】

50

実施形態 5 1 : 抗 T I G I T 抗体は、ドムバナリマブと同じ T I G I T のエピトープに結合するか、又は T I G I T への結合についてドムバナリマブと競合する、実施形態 1 ~ 5 0 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 3 3 4 】

実施形態 5 2 : がんは、固形腫瘍であり、任意選択的に、腫瘍は、局所進行性及び／又は切除不能な腫瘍、転移性腫瘍、再発性腫瘍、治療にもはや応答しない腫瘍であり、任意選択的に、治療は、標準治療、チェックポイント阻害剤、P D - 1 アンタゴニスト、又は P D - L 1 アンタゴニストである腫瘍、又はそれらの任意の組み合わせである、実施形態 1 ~ 5 1 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 3 3 5 】

実施形態 5 3 : がんは、肺がん、泌尿生殖器がん、胃腸がんである、実施形態 5 2 に記載の方法。

【 0 3 3 6 】

実施形態 5 4 : がんは、肺がんである、実施形態 5 3 に記載の方法。

【 0 3 3 7 】

実施形態 5 5 : 肺がんは、非小細胞肺がん (N S C L C) であり、任意選択的に、がんは、(i) 局所進行性、切除不能、局所進行性切除不能、若しくは転移性であり、(i i) 治療にもはや応答せず、任意選択的に、治療は、標準治療、チェックポイント阻害剤、P D - 1 アンタゴニスト、若しくは P D - L 1 アンタゴニストであり、又は (i i i) (i) 及び (i i) の組み合わせである、実施形態 5 4 に記載の方法。

【 0 3 3 8 】

実施形態 5 6 : 肺がんは、扁平上皮又は非扁平上皮の切除不能な局所進行性疾患又は転移性疾患である、実施形態 5 4 に記載の方法。

【 0 3 3 9 】

実施形態 5 7 : がんは、胃腸がんである、実施形態 5 3 に記載の方法。

【 0 3 4 0 】

実施形態 5 8 : 胃腸がんは、食道がん、胃がん、結腸直腸がん、膵臓がん又は肝臓がんであり、任意選択的に、がんは、(i) 局所進行性、切除不能、局所進行性切除不能、若しくは転移性であり、及び／又は (i i) 標準治療などの治療にもはや応答しない、実施形態 5 7 に記載の方法。

【 0 3 4 1 】

実施形態 5 9 : 胃腸がんは、食道がん、又は胃がんであり、任意選択的に、がんは、(i) 局所進行性、切除不能、局所進行性切除不能、若しくは転移性であり、及び／又は (i i) 標準治療、チェックポイント阻害剤、P D - 1 アンタゴニスト、若しくは P D - L 1 アンタゴニストなどの治療にもはや応答しない、実施形態 5 7 に記載の方法。

【 0 3 4 2 】

実施形態 6 0 : 胃腸がんは、食道腺がん、食道扁平上皮がん、胃食道接合部腺がん、又は胃腺がんであり、任意選択的に、がんは、(i) 局所進行性、切除不能、局所進行性切除不能、若しくは転移性であり、及び／又は (i i) 標準治療などの治療にもはや応答しない、実施形態 5 7 に記載の方法。

【 0 3 4 3 】

実施形態 6 1 : がんは、N S C L C 、頭頸部扁平上皮がん (H N S C C) 、腎細胞がん (R C C) 、乳がん、結腸直腸がん (C R C) 、黒色腫、膀胱がん、卵巣がん、子宮内膜がん、メルケル細胞、又は胃食道がんである、実施形態 5 2 に記載の方法。

【 0 3 4 4 】

実施形態 6 2 : がんの P D - L 1 発現は、臨床的に検証された P D - L 1 I H C アッセイ又は F D A 承認試験によって測定される場合、T P S 5 0 % 以上である、実施形態 1 ~ 6 1 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 3 4 5 】

実施形態 6 3 : がんの P D - L 1 発現は、臨床的に検証された P D - L 1 I H C アッ

10

20

30

40

50

セイ又はFDA承認試験によって測定される場合、TPS 50%未満である、実施形態1～61のいずれか1つに記載の方法。

【0346】

実施形態64：PD-L1発現は、臨床的に検証されたPD-L1 IHCアッセイ又はFDA承認試験によって測定される場合、約1～10%、約10%～20%、約20～30%、約30～40%、約40～49%、約1～49%、約1～25%、又は約25～49%である、実施形態63に記載の方法。

【0347】

実施形態65：がんは、腫瘍変異負荷－高（TMB-H；FDA承認試験によって測定される場合、10変異／メガベース（mut／Mb）以上）であり得る、実施形態1～64のいずれか1つに記載の方法。

【0348】

実施形態66：がんは、TMB-Hではない、実施形態1～64のいずれか1つに記載の方法。

【0349】

実施形態67：がんは、ALK、EGFR、ROS、BRAF、若しくはNTRKにおける作用可能な発がん性変異を有さず、並びに／又は野生型ALK、EGFR、ROS、BRAF、及び／若しくはNTRKを有する、実施形態1～66のいずれか1つに記載の方法。

【0350】

実施形態68：がんは、CD73、DNAM-1、PVR、TIGIT、及びCD8-Ki67から選択される1つ以上のバイオマーカーを発現又は過剰発現する、実施形態1～67のいずれか1つに記載の方法。

【0351】

実施形態71：免疫療法剤は、イピリマブ、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、セミブリマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、及びジムベレマブから任意選択的に選択されるチェックポイント阻害剤、あるいは、任意選択的に、A_{2a}Rアンタゴニスト、A_{2b}Rアンタゴニスト、A_{2a}R及びA_{2b}Rアンタゴニスト、CD73阻害剤、並びにCD39阻害剤から選択される、ATP-アデノシン軸標的化剤である、実施形態7、23、又は42のいずれか1つに記載の方法。

【0352】

実施形態72：化学療法レジメンは、フルオロピリミジン含有化学療法又は白金含有化学療法である、実施形態71に記載の方法。

【0353】

実施形態73：フルオロピリミジンは、フルオロウラシル含有化学療法であり、白金含有化学療法は、カルボプラチン、シスプラチン、又はオキサリプラチンである、実施形態72に記載の方法。

【0354】

実施形態74：化学療法レジメンは、FOLFEX、CAPOX、シスプラチン及びペメトレキセド、カルボプラチン及びペメトレキセド、カルボプラチン及びパクリタキセル、又はカルボプラチン及びnab-パクリタキセルである、実施形態72に記載の方法。

【0355】

実施形態75：がんの治療を必要とするヒト対象におけるがんを治療する方法であって、野生型（WT）ヒトIgG1と比較して1つ以上の活性化ヒトFcγRへの結合が低減している抗TIGIT抗体を対象に投与することを含み、治療は、Fc対応抗TIGIT抗体を含む同様の治療と比較して1つ以上の有害事象の低減をもたらす、方法。

【0356】

実施形態76：がんの治療を必要とするヒト対象におけるがんを治療する方法であって、野生型（WT）ヒトIgG1と比較して1つ以上の活性化ヒトFcγRへの結合が低減している抗TIGIT抗体を対象に投与することを含み、対象は、Fc対応抗TIGIT

10

20

30

40

50

抗体での治療と比較して、1つ以上の有害事象を経験する可能性が減少している、方法。

【0357】

実施形態77：Fc対応抗TIGIT抗体は、AB308、BMS-986207、チラゴルマブ、ビポストリマブ、エチグリマブ、オシペリマブ、ラルザパストツグ、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327、JS006、及び野生型IgG1 Fc領域を含むFc対応バージョンのドムバナリマブから選択される、実施形態75又は76に記載の方法。

【0358】

実施形態78：標準治療と比較して有害事象の可能性を有意に増加させることなく、がんの治療を必要とするヒト対象におけるがんを治療する方法であって、1つ以上の追加の療法との組み合わせにおいて、野生型(WT)ヒトIgG1と比較して、1つ以上の活性化ヒトFcγRへの結合が低減している抗TIGIT抗体を、対象に投与することを含む、方法。

10

【0359】

実施形態79：抗TIGIT抗体でがんを治療されているヒト対象によって経験される1つ以上の有害事象を低減する方法であって、野生型(WT)ヒトIgG1と比較して1つ以上の活性化ヒトFcγRへの結合が低減している抗TIGIT抗体を、対象に投与することを含む、方法。

【0360】

実施形態80：抗TIGIT抗体及び追加の免疫療法剤でがんを治療されているヒト対象によって経験される1つ以上の有害事象を低減する方法であって、野生型(WT)ヒトIgG1と比較して1つ以上の活性化ヒトFcγRへの結合が低減している抗TIGIT抗体と、追加の免疫療法剤と、を対象に投与することを含む、方法。

20

【0361】

実施形態81：免疫療法剤は、イピリムマブ、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、セミブリマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、及びジムベレマブから任意選択的に選択されるチェックポイント阻害剤である、実施形態80に記載の方法。

【0362】

実施形態82：有害事象は、治療関連有害事象、治療下で発生した有害事象、免疫関連有害事象、治療関連免疫関連有害事象、治療中止につながる治療関連有害事象、治療中断につながる治療関連有害事象、治療中止につながる重篤有害事象、治療中断につながる重篤有害事象、重篤有害事象、グレード3以上の重篤有害事象、又はグレード3以上の治療関連有害事象である、実施形態75～81のいずれか1つに記載の方法。

30

【0363】

実施形態83：免疫関連有害事象は、

(i) 皮膚若しくは皮下組織障害、胃腸障害、肝臓胆管系障害、内分泌障害、又は呼吸器、胸部若しくは縦隔障害、

(ii) 皮膚又は皮下組織障害、

(iii) 発疹、口腔粘膜炎、口渇、大腸炎、下痢、肝炎、肺炎、内分泌障害、下垂体炎、甲状腺機能低下、甲状腺機能亢進、副腎不全、糖尿病、又はそれらの組み合わせ、

40

(iv) 関節炎、肝炎、甲状腺機能低下、甲状腺機能亢進、注入関連反応、斑状丘疹性発疹、肺炎、掻痒、乾癬、発疹、顔の腫れ、又はそれらの組み合わせ、あるいは、

(v) 注入関連反応、斑状丘疹性発疹、掻痒、乾癬、発疹、又はそれらの組み合わせから選択される、実施形態82に記載の方法。

【0364】

実施形態84：抗TIGIT抗体でがんを治療されているヒト対象によって経験される1つ以上の用量低減、一時的治療中断、又は治療中止を低減する方法であって、野生型(WT)ヒトIgG1と比較して1つ以上の活性化ヒトFcγRへの結合が低減している抗TIGIT抗体を対象に投与することを含む、方法。

【0365】

50

実施形態 85：抗 T I G I T 抗体及び追加の免疫療法剤でがんを治療されているヒト対象によって経験される 1 つ以上の用量低減、一時的治療中断、又は治療中止を低減する方法であって、野生型 (W T) ヒト I g G 1 と比較して 1 つ以上の活性化ヒト F c γ R への結合が低減している抗 T I G I T 抗体を対象に投与することを含む、方法。

【0366】

実施形態 86：免疫療法剤は、イピリマブ、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、セミプリマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、及びジムベレマブから任意選択的に選択されるチェックポイント阻害剤である、実施形態 87 に記載の方法。

【0367】

実施形態 87：方法は、F c 対応抗 T I G I T 抗体を含む同様の治療と比較して、1 つ以上の免疫関連有害事象の低減を更に含む、実施形態 84～86 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0368】

実施形態 88：免疫関連有害事象は、

(i) 皮膚若しくは皮下組織障害、胃腸障害、肝臓胆管系障害、内分泌障害、又は呼吸器、胸部若しくは縦隔障害、

(i i) 皮膚又は皮下組織障害、

(i i i) 発疹、口腔粘膜炎、口渇、大腸炎、下痢、肝炎、肺炎、内分泌障害、下垂体炎、甲状腺機能低下、甲状腺機能亢進、副腎不全、糖尿病、又はそれらの組み合わせ、

(i v) 関節炎、肝炎、甲状腺機能低下、甲状腺機能亢進、注入関連反応、斑状丘疹性発疹、肺炎、掻痒、乾癬、発疹、顔の腫れ、又はそれらの組み合わせ、あるいは、

(v) 注入関連反応、斑状丘疹性発疹、掻痒、乾癬、発疹、又はそれらの組み合わせであるから選択される、実施形態 87 に記載の方法。

【0369】

実施形態 89：投与は、1 つ以上の投与サイクルを含む、実施形態 75～88 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0370】

実施形態 90：投与サイクルは、2 週間に 1 回、3 週間に 1 回、又は 4 週間に 1 回、対象に抗 T I G I T 抗体を投与することを含む、実施形態 89 に記載の方法。

【0371】

実施形態 91：抗 T I G I T 抗体は、約 5 m g / k g、約 10 m g / k g、約 15 m g / k g、約 20 m g / k g、又は約 25 m g / k g の用量で対象に投与される、実施形態 75～90 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0372】

実施形態 92：抗 T I G I T 抗体は、約 500 m g ～約 2000 m g、約 600 m g ～約 800 m g、約 900 m g ～約 1200 m g、約 1200 m g ～約 1600 m g、又は約 1200 m g ～約 1500 m g の用量で対象に投与される、実施形態 75～90 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0373】

実施形態 93：投与サイクルは、約 1200 m g の用量で 3 週間に 1 回又は約 1600 m g の用量で 4 週間に 1 回、対象に抗 T I G I T 抗体を投与することを含む、実施形態 89 に記載の方法。

【0374】

実施形態 94：1 つ以上の追加の治療薬の投与を更に含み、1 つ以上の追加の治療薬は、任意選択的に、免疫療法剤、化学療法剤、化学療法レジメン、又はそれらの組み合わせである、実施形態 75～93 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0375】

実施形態 95：免疫療法剤は、

任意選択的に、イピリマブ、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、セミプリマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、及びジムベレマブから選択されるチェックポイ

10

20

30

40

50

ント阻害剤、あるいは、

任意選択的に、 $A_{2a}R$ アンタゴニスト、 $A_{2b}R$ アンタゴニスト、 $A_{2a}R$ 及び $A_{2b}R$ アンタゴニスト、 $CD73$ 阻害剤、並びに $CD39$ 阻害剤から選択される、 ATP ーアデノシン軸標的化剤である、実施形態94に記載の方法。

【0376】

実施形態96：化学療法レジメンは、フルオロピリミジン含有化学療法又は白金含有化学療法である、実施形態95に記載の方法。

【0377】

実施形態97：フルオロピリミジン含有化学療法は、フルオロウラシルであり、白金含有化学療法は、カルボプラチン、シスプラチン、又はオキサリプラチンである、実施形態96に記載の方法。

【0378】

実施形態98：化学療法レジメンは、 $FOLFOLX$ 、 $CAPOLX$ 、シスプラチン及びペメトレキセド、カルボプラチン及びペメトレキセド、カルボプラチン及びパクリタキセル、又はカルボプラチン及び $na b$ ーパクリタキセルである、実施形態96に記載の方法。

【0379】

実施形態99：1つ以上の活性化ヒト $Fc\gamma R$ への結合が低減している抗 $TIGIT$ 抗体は、1つ以上の活性化ヒト $Fc\gamma R$ に結合する能力が低減しているヒト $IgG4$ 又はヒト $IgG1$ である、実施形態75～98のいずれか1つに記載の方法。

【0380】

実施形態100：1つ以上の活性化ヒト $Fc\gamma R$ への結合が低減している抗 $TIGIT$ は、1つ以上の活性化ヒト $Fc\gamma R$ に結合しない、実施形態75～99のいずれか1つに記載の方法。

【0381】

実施形態101：抗 $TIGIT$ 抗体は、配列番号2のアミノ酸配列を含む重鎖 $CDR1$ 、配列番号3のアミノ酸配列を含む重鎖 $CDR2$ 、配列番号4のアミノ酸配列を含む重鎖 $CDR3$ 、配列番号5のアミノ酸配列を含む軽鎖 $CDR1$ 、配列番号6のアミノ酸配列を含む軽鎖 $CDR2$ 、及び配列番号7のアミノ酸配列を含む軽鎖 $CDR3$ を含む、実施形態75～100のいずれか1つに記載の方法。

【0382】

実施形態102：抗 $TIGIT$ 抗体は、配列番号8又は10と少なくとも90%の配列同一性を有する重鎖可変領域及び配列番号9又は11と少なくとも90%の配列同一性を有する軽鎖可変領域を含む、実施形態75～101のいずれか1つに記載の方法。

【0383】

実施形態103：抗 $TIGIT$ 抗体は、配列番号12と少なくとも90%の配列同一性を有する重鎖及び配列番号13と少なくとも90%の配列同一性を有する軽鎖を含む、実施形態75～102のいずれか1つに記載の方法。

【0384】

実施形態104：抗 $TIGIT$ 抗体は、ドムバナリマブと同じ $TIGIT$ のエピトープに結合するか、又は抗 $TIGIT$ 抗体は、ヒト $TIGIT$ へのドムバナリマブの結合を少なくとも50%競合的に阻害する、実施形態75～103のいずれか1つに記載の方法。

【0385】

実施形態105：がんは、固形腫瘍であり、任意選択的に、腫瘍は、局所進行性及び／又は切除不能な腫瘍、転移性腫瘍、再発性腫瘍、治療にもはや応答しない腫瘍であり、任意選択的に、治療は、標準治療、チェックポイント阻害剤、 $PD-1$ アンタゴニスト、又は $PD-L1$ アンタゴニストである腫瘍、又はそれらの任意の組み合わせから選択される、実施形態75～104のいずれか1つに記載の方法。

【0386】

実施形態106：がんは、肺がん、泌尿生殖器がん、又は胃腸がんである、実施形態105に記載の方法。

10

20

30

40

50

【0387】

実施形態107：がんは、肺がんである、実施形態106に記載の方法。

【0388】

実施形態108：肺がんは、非小細胞肺がん（NSCLC）であり、任意選択的に、がんは、（i）局所進行性、切除不能、局所進行性切除不能、若しくは転移性であり、（ii）治療にもはや応答せず、任意選択的に、治療は、標準治療、チェックポイント阻害剤、PD-1アンタゴニスト、若しくはPD-L1アンタゴニストであり、又は（iii）（i）及び（ii）の組み合わせである、実施形態107に記載の方法。

【0389】

実施形態109：肺がんは、扁平上皮又は非扁平上皮の切除不能な局所進行性疾患又は転移性疾患である、実施形態108に記載の方法。 10

【0390】

実施形態110：対象は、チェックポイント阻害剤未経験である、実施形態107～109のいずれか1つに記載の方法。

【0391】

実施形態111：対象は、チェックポイント阻害剤を経験している、実施形態107～109のいずれか1つに記載の方法。

【0392】

実施形態112：がんは、胃腸がんである、実施形態106に記載の方法。

【0393】

実施形態113：胃腸がんは、食道がん、胃がん、結腸直腸がん、膵臓がん、又は肝臓がんであり、任意選択的に、がんは、（i）局所進行性、切除不能、局所進行性切除不能、若しくは転移性であり、及び／又は（ii）標準治療、チェックポイント阻害剤、PD-1アンタゴニスト、若しくはPD-L1アンタゴニストなどの治療にもはや応答しない、実施形態107に記載の方法。 20

【0394】

実施形態114：胃腸がんは、食道がん又は胃がんであり、任意選択的に、がんは、（i）局所進行性、切除不能、局所進行性切除不能、若しくは転移性であり、及び／又は（ii）標準治療などの治療にもはや応答しない、実施形態113に記載の方法。

【0395】

実施形態115：胃腸がんは、食道腺がん、食道扁平上皮がん、胃食道接合部腺がん、又は胃腺がんであり、任意選択的に、がんは、（i）局所進行性、切除不能、局所進行性切除不能、若しくは転移性であり、及び／又は（ii）標準治療などの治療にもはや応答しない、実施形態114に記載の方法。 30

【0396】

実施形態116：がんは、NSCLC、頭頸部扁平上皮がん（HNSCC）、腎細胞がん（RCC）、乳がん、結腸直腸がん（CRC）、黒色腫、膀胱がん、卵巣がん、子宮内膜がん、メルケル細胞、又は胃食道がんである、実施形態115に記載の方法。

【0397】

実施形態117：がんのPD-L1発現は、臨床的に検証されたPD-L1 IHCアッセイ又はFDA承認試験によって測定される場合、TPS 50%以上である、実施形態75～116のいずれか1つに記載の方法。 40

【0398】

実施形態118：PD-L1は、臨床的に検証されたPD-L1 IHCアッセイ又はFDA承認試験によって測定される場合、TPS 50%未満に対応する、実施形態75～116のいずれか1つに記載の方法。

【0399】

実施形態119：がんのPD-L1発現は、臨床的に検証されたPD-L1 IHCアッセイ又はFDA承認試験によって測定される場合、約1～10%、約10%～20%、約20～30%、約30～40%、約40～49%、約1～49%、約1～25%、又は 50

約 25～49%である、実施形態 118 に記載の方法。

【0400】

実施形態 120：がんの PD-L1 発現は、臨床的に検証された PD-L1 IHC アッセイ又は FDA 承認試験によって測定される場合、1%未満である、実施形態 118 に記載の方法。

【0401】

実施形態 121：がんは、腫瘍変異負荷—高 (TMB-H；FDA 承認試験によって測定される場合、10 変異／メガベース (mut/Mb) 以上である、実施形態 75～120 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0402】

実施形態 122：がんは、TMB-H ではない、実施形態 75～120 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0403】

実施形態 123：がんは、ALK、EGFR、ROS、BRAF、若しくは NTRK における作用可能な発がん性変異を有さず、並びに／又は野生型 ALK、EGFR、ROS、BRAF、及び／若しくは NTRK を有する、実施形態 75～122 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0404】

実施形態 124：がんは、CD73、DNAM-1、PVR、TIGIT、及び CD8-Ki67 から選択される 1 つ以上のバイオマーカーを発現又は過剰発現する、実施形態 75～123 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0405】

実施形態 125：野生型 (WT) ヒト IgG1 と比較して 1 つ以上の活性化ヒト FcγR への結合が低減している抗 TIGIT 抗体は、ドムバナリマブであり、対象はまた、治療有効量の PD-1 アンタゴニスト又は PD-L1 アンタゴニストが投与される、実施形態 75、76、77、79、及び 84 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0406】

実施形態 126：野生型 (WT) ヒト IgG1 と比較して 1 つ以上の活性化ヒト FcγR への結合が低減している抗 TIGIT 抗体は、ドムバナリマブであり、追加の剤は、PD-1 アンタゴニスト又は PD-L1 アンタゴニストである、実施形態 78、80、又は 85 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0407】

実施形態 127：がんは、局所進行性、転移性、若しくは切除不能な非小細胞肺癌 (NSCLC)、又は局所進行性かつ切除不能な NSCLC であり、任意選択的に、ドムバナリマブは、約 1200mg の用量で 3 週間に 1 回、又は約 1600mg の用量で 4 週間に 1 回、投与される、実施形態 125 又は 126 に記載の方法。

【0408】

実施形態 128：がんは、転移性 NSCLC であり、ドムバナリマブ及び PD-1 アンタゴニスト又は PD-L1 アンタゴニストは、第一選択治療として化学療法剤又は化学療法レジメンとの組み合わせにおいて投与される、実施形態 127 に記載の方法。

【0409】

実施形態 129：がんは、

転移性非扁平上皮 NSCLC であり、ドムバナリマブ及び PD-1 アンタゴニスト又は PD-L1 アンタゴニストは、化学療法レジメンとの組み合わせにおいて投与され、任意選択的に、化学療法レジメンは、ペメトレキセド及び白金含有化学療法であり、あるいは、

転移性扁平上皮 NSCLC であり、ドムバナリマブ及び PD-1 アンタゴニスト又は PD-L1 アンタゴニストは、化学療法レジメンとの組み合わせにおいて投与され、任意選択的に、化学療法レジメンは、タキサン及び白金含有化学療法である、実施形態 128 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【0410】

実施形態130：がんは、局所進行性又は転移性NSCLCであり、ドムバナリマブ及びPD-1アンタゴニスト又はPD-L1アンタゴニストは、追加の治療薬なしで第一選択治療として投与される、実施形態127に記載の方法。

【0411】

実施形態131：がんは、局所進行性又は転移性NSCLCであり、ドムバナリマブ及びPD-1アンタゴニスト又はPD-L1アンタゴニストは、第一選択治療として、A_{2a}R及び／若しくはA_{2b}Rアンタゴニスト又はCD73阻害剤との組み合わせにおいて投与される、実施形態127に記載の方法。

【0412】

実施形態132：がんは、転移性NSCLCであり、ドムバナリマブ及びPD-1アンタゴニスト又はPD-L1アンタゴニストは、第二選択又はそれ以上の治療として、任意選択的に、1つ以上の追加の治療薬との組み合わせにおいて投与される、実施形態127に記載の方法。

【0413】

実施形態133：対象は、白金含有化学療法、チェックポイント阻害剤、又は標的療法での治療中又は治療後に疾患の進行を有し、任意選択的に、チェックポイント阻害剤は、PD-1アンタゴニスト又はPD-L1アンタゴニストであり、任意選択的に、標的療法は、チロシンキナーゼ阻害剤である、実施形態132に記載の方法。

【0414】

実施形態134：ドムバナリマブ及びPD-1アンタゴニスト又はPD-L1アンタゴニストは、追加の治療薬なしで投与される、実施形態132又は133に記載の方法。

【0415】

実施形態135：対象は、ドムバナリマブ及びPD-1アンタゴニスト又はPD-L1アンタゴニストとの組み合わせにおいて追加の治療薬が投与され、任意選択的に、各追加の治療薬は、A_{2a}Rアンタゴニスト、A_{2b}Rアンタゴニスト、A_{2a}R／A_{2b}Rアンタゴニスト、CD73阻害剤、化学療法剤、又は化学療法レジメンから選択される、実施形態132又は133に記載の方法。

【0416】

実施形態136：がんは、局所進行性、切除不能NSCLCであり、対象の疾患は、化学放射線治療の後に進行しておらず、任意選択的に、ドムバナリマブ及びPD-1アンタゴニスト又はPD-L1アンタゴニストは、追加の治療薬なしで投与される、実施形態127に記載の方法。

【0417】

実施形態137：がんは、ステージIB、ステージII、又はステージIIIのNSCLCであり、ドムバナリマブ及びPD-1アンタゴニスト又はPD-L1アンタゴニストは、完全外科的切除後にアジュバント治療として投与され、任意選択的に、ドムバナリマブは、約1200mgの用量で3週間に1回又は約1600mgの用量で4週間に1回投与される、実施形態125又は126に記載の方法。

【0418】

実施形態138：がんは、切除可能なNSCLCであり、ドムバナリマブ及びPD-1アンタゴニスト又はPD-L1アンタゴニストは、白金含有化学療法を含む化学療法レジメンとの組み合わせにおいて、ネオアジュバント環境で投与される、実施形態125又は126に記載の方法。

【0419】

実施形態139：がんは、上皮成長因子（EGFR）又は未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）に作用可能な発がん性変異を有さないものであり、及び／又は臨床的に検証されたPD-L1 IHCアッセイ又はFDA承認試験によって測定される場合、がんのPD-L1発現は、1%以上、5%以上、10%以上、又は50%以上である、実施形態127～128のいずれか1つに記載の方法。

10

20

30

40

50

【0420】

実施形態140：がんは、食道、胃食道接合部（GEJ）又は胃腺がん（GA）であり、任意選択的に、ドムバナリマブは、約1200mgの用量で3週間に1回、又は約1600mgの用量で4週間に1回投与される、実施形態125又は126に記載の方法。

【0421】

実施形態141：食道、GEJ、又はGAがんは、局所進行性切除不能又は転移性であり、ドムバナリマブ及びPD-1アンタゴニスト又はPD-L1アンタゴニストは、第一選択治療として化学療法剤又は化学療法レジメンとの組み合わせにおいて投与される、実施形態140に記載の方法。

【0422】

実施形態142：ドムバナリマブ及びPD-1アンタゴニスト又はPD-L1アンタゴニストは、フルオロピリミジン含有及び白金含有化学療法を含む化学療法レジメンとの組み合わせにおいて投与される、実施形態141に記載の方法。

【0423】

実施形態143：食道、GEJ、又はGAがんは、局所進行性、局所進行性切除不能又は転移性であり、ドムバナリマブ及びPD-1アンタゴニスト又はPD-L1アンタゴニストは、第二選択又はそれ以上の治療として、任意選択的に、追加の治療薬なしで投与される、実施形態140に記載の方法。

【0424】

実施形態144：対象は、白金含有化学療法、フルオロピリミジン含有化学療法、チェックポイント阻害剤、標的化剤、又はそれらの任意の組み合わせを含む第一選択又はそれ以上の療法中又は療法後に疾患の進行を有し、任意選択的に、チェックポイント阻害剤は、PD-1アンタゴニスト又はPD-L1アンタゴニストであり、任意選択的に、標的化剤は、HER2/neu標的療法である、実施形態143に記載の方法。

【0425】

実施形態145：対象は、残存病変を有する完全に切除された食道又はGEJがんを有し、ネオアジュバント化学放射線療法を受けている、実施形態140に記載の方法。

【0426】

実施形態146：がんのPD-L1発現は、臨床的に検証されたPD-L1 IHCアッセイ又はFDA承認試験によって測定される場合、1%以上、5%以上、10%以上、又は50%以上である、実施形態140～145のいずれか1つに記載の方法。

【0427】

実施形態147：治療は、腫瘍サイズの減少、腫瘍数の減少、転移の減少、安定、部分奏効、完全奏効、又はそれらの組み合わせをもたらす、実施形態75～146のいずれか1つに記載の方法。

【0428】

実施形態148：治療は、プラセボ又は標準治療と比較して、全生存期間、無増悪生存期間、疾患制御率、全奏効率、又はそれらの組み合わせの改善をもたらす、実施形態75～147のいずれか1つに記載の方法。

【0429】

実施形態149：治療は、プラセボ又は標準治療と比較して、無増悪期間の延長、無病生存期間の延長、奏効期間の延長、臨床的利益期間の延長、治療失敗までの期間の延長、又はそれらの任意の組み合わせをもたらす、実施形態75～148のいずれか1つに記載の方法。

【0430】

実施形態150：野生型（WT）ヒトIgG1と比較して1つ以上の活性化ヒトFcγRへの結合が低減している抗TIGIT抗体は、約10mg/mL～約100mg/mLの抗体又は約20mg/mL～約60mg/mLの抗体、約15～約30mMのヒスチジン/ヒスチジン-Cしを含有する緩衝液、スクロース、デキストロース、トレハロース、ソルビトール、及びマンニトールからなる群から選択される約5%～約10%（重量/体

10

20

30

40

50

積)の賦形剤、約0mg/mL~約10mg/mLのNaCl、並びに約0.05mg/mL~約0.6mg/mLのポリソルベート80を含む水溶液として希釈のために製剤化される、実施形態75~149のいずれか1つに記載の方法。

【実施例】

【0431】

以下の実施例は、本開示を説明するために与えられる。本発明は、これらの実施例に記載される特定の条件又は詳細に限定されないことが理解されるべきである。

【0432】

実施例1: WT IgG1と比較した場合のFcγRへのドムバナリマブの結合の低減
本実施例は、ドムバナリマブ(「AB154」又は「dom」とも呼ばれる)のFcγRへの結合の低減及びFcエフェクター機能の低減を実証する。

【0433】

抗体依存性細胞媒介性細胞傷害性(ADCC)は、FcγRに結合する抗体Fcドメインによって媒介される。FcγRアイソタイプI、IIA、IIB、IIIA、及びIIBへの結合について、酵素結合免疫吸着アッセイ(ELISA)によってドムバナリマブを試験した。ヒトIgG1を陽性対照として使用し、抗体を含まない緩衝液を陰性対照として使用した。A: ヒトFcγR1、B: ヒトFcγR2A、C: ヒトFcγR2B、D: ヒトFcγR3A、及びE: ヒトFcγR3BをELISAプレートのウェルにコーティングし、ドムバナリマブの結合をHRPコンジュゲート抗-ヒトIgG二次抗体を用いて検出した。

【0434】

簡潔に述べると、ELISAプレートコーティング溶液を、PBS中のヒトFcガンマ受容体を1μg/mL(FcγR1)又は4μg/mL(FcγR2A、2B、3A及び3B)の最終濃度に希釈することによって調製した。30μLのコーティング溶液を試験プレートの各ウェルに添加し、次いでELISAプレートを4℃で一晩インキュベートして、受容体結合を促進した。翌日、ELISAプレートをウェル当たり80μLの洗浄緩衝液(1×PBS+0.05% Tween(登録商標)-20)で4回洗浄した後、ウェル当たり80μLのブロッキング緩衝液(1×PBS+2% BSA)で室温にて2時間ブロッキングした。ドムバナリマブの段階希釈物を、0~1000nMの範囲をカバーする抗体緩衝液(0.5% BSAを含む1×PBS)中で調製した。ウェルを80μLの洗浄緩衝液で4回洗浄してブロッキング緩衝液を除去した後、抗体緩衝液中の様々な濃度の30μLのドムバナリマブを添加した。

【0435】

次いで、プレートを1時間インキュベートした後、吸引によってウェル内容物を除去し、続いて洗浄緩衝液で4回洗浄した。30μLの抗体緩衝液中1:2500希釈の抗ヒトIgG HRPコンジュゲートを、洗浄したウェルの各々に添加した。プレートを更に室温で更に30分間インキュベートした。全てのウェルの内容物を再び吸引により除去し、プレートを洗浄緩衝液で4回洗浄した後、ウェル当たり30μLの新たに調製した化学発光基質と共にインキュベートした。化学発光基質溶液を、製造業者が推奨する手順に従って、SUPER SIGNAL(商標)ELISA Pico Chemiluminescent Substrateからの等量の成分A及び成分Bを合わせることによって調製した。基質添加の約10分後に、Envision Multimode Reader(Perkin Elmer)システムを使用して発光シグナルを捕捉した。

【0436】

FcγR1、2A、2B及び3Bは、ELISAアッセイにおいてドムバナリマブへの結合を示さなかった。Fc-ガンマ受容体3Aは、ELISAアッセイにおいてドムバナリマブへの中程度の結合を示した(ヒトIgG1とFcガンマ受容体3との間で示された結合の約20%)。要約すると、野生型IgG1抗体対照と比較した場合、最大濃度1μMまで試験したいずれのFcγRアイソタイプについてもドムバナリマブとの有意な結合は観察されなかった。ドムバナリマブはまた、FcγR-IIIA(V158高親和性バ

リアント) エフェクターレポーターバイオアッセイにおいて試験され、 $1\text{ }\mu\text{M}$ までの濃度で不活性であることが見出された。これらの実験の結果を図1A～1Eに示す。

【0437】

末梢血単核細胞懸濁液から単離されたTreg又はCD8+標的細胞に対するNK媒介性ADCCを、ドムバナリマブについて評価し、また、Fc対応抗TIGIT抗体であるチラゴルマブについても評価した。チラゴルマブは、WHO Drug Informationによって提案されたINN刊行物(List 117; Vol 31 No. 2, 2017)に開示された配列を使用して作製された。簡潔に述べると、標的細胞(それぞれ、Stem Cell Treg又はCD8+T細胞単離キットを使用してバフィーコート又は白血球低減システムチャンバから単離されたTreg又はCD8+T細胞)を、 $3\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$ の抗TIGIT抗体と共に 37°C で1時間インキュベートした。次いで、新たに単離されたNK細胞(Stem Cell NK単離キットを使用してバフィーコート又は白血球低減システムチャンバから)を、NK対標的細胞の5:1の比で添加し、 37°C で約20時間共培養した。次いで、共培養物を96ウェル染色プレートに移し、FACS緩衝液(HBSS、 $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ なし、0.5% FBS、1mM EDTA)で洗浄し、 $25\text{ }\mu\text{L}/\text{ウェル}$ のFixable Live-Dead Aquaに 4°C で30分間再懸濁した。次いで、細胞をFACS緩衝液で洗浄し、LSR Fortessa上で取得する前に、 $120\text{ }\mu\text{L}/\text{ウェル}$ のPBS中1% PFAに再懸濁した。データをFlowjo(TreeStar)で分析し、統計分析をGraphpad Prismで完了した。統計分析: 抗TIGIT抗体を適切なアイソタイプ対照と比較するSidakの多重比較検定による二元配置ANOVA。これらの実験の結果を図2に示す。

10

20

【0438】

CDCアッセイを、ヒト補体及びヒトTIGITを安定に過剰発現するJurkat細胞株を用いて、ドムバナリマブ又は 33 nM までの漸増濃度の陽性対照抗体の存在下で実施した。簡潔に述べると、10%ウシ胎仔血清(FBS)を含有するRPMI 1640培地(Invitrogen)中の50,000個のJurkat-TIGIT細胞を、96ウェル丸底プレート(Nunc)に播種した。試験抗体を、 $50\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$ の最高濃度で開始して添加し、続いて3倍希釈系列を添加し、5% CO_2 インキュベーター中、 37°C で1時間、細胞と共にインキュベートした。この1時間のインキュベーション後、ヒト補体を添加し、5% CO_2 インキュベーター中、 37°C で更に3時間インキュベートした。この3時間のインキュベーションの完了後、 $5\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$ のヨウ化プロピジウム(ThermoFisher)を添加し、試料をフローサイトメトリー(BD FACS Calibur)によって分析して、細胞死についての読み出しとしてヨウ化プロピジウム陽性のパーセンテージを決定した。ドムバナリマブについては、試験したいずれの濃度でも細胞傷害性は見られなかった。

30

【0439】

実施例2: ヒトにおけるドムバナリマブの薬物動態

本実施例は、ヒト対象におけるドムバナリマブの薬物動態を例示する。43人のヒト対象($n=10$ 単独療法; $n=33$ 併用療法)は、単独療法として又はジムベレマブ(AB122)との組み合わせのいずれかで、 $0.5\sim 10\text{ mg}/\text{kg}$ の範囲のQ2W用量のドムバナリマブ、10又は $15\text{ mg}/\text{kg}$ のQ3W用量、及び15又は $20\text{ mg}/\text{kg}$ のQ4W用量を投与された。対象は、RECIST v1.1及びECOGパフォーマンスステータススコア0～1当たり1以上の測定可能な病変を有していた。

40

【0440】

第1の投与サイクルにおいて、Q2W投与後、第1の投与間隔にわたる濃度時間曲線下の平均面積、注入終了時の濃度($\text{C}_{\text{eo inf}}$)、及び投与間隔終了時の濃度(C_{trough})は、 $0.5\sim 10\text{ mg}/\text{kg}$ の20倍用量範囲にわたって、それぞれ17倍、15倍、及び27倍増加し、PKが、Q2W投与後に試験した範囲にわたってほぼ用量比例していたことを示した。投与範囲全体にわたって、曝露もまた、第1の投与の後にほぼ直線的に増加した。単独療法並びに $1\text{ mg}/\text{kg}$ 及び $3\text{ mg}/\text{kg}$ のジムベレマブと組み合

50

わせた後のドムバナリマブのPKは、広く類似していた。10mg/kg Q2W、15mg/kg Q3W、及び20mg/kg Q4Wの用量では、定常状態Ct roughは、ドムバナリマブの有効濃度である10µg/mL以上であった。平均PKプロットの試験は、投与レジメンにわたって同様のPKを示した。ドムバナリマブ曝露の蓄積は、複数回用量投与後に観察され、蓄積比は、全ての投与レジメンにわたる第1の投与と第3の投与との間の平均AUCtauに基づいて1.62～2.22倍の範囲であった。

【0441】

この試験からの全ての利用可能なPKデータを、集団PKモデルにおいて組み合わせた。この研究において、ドムバナリマブは、Q2W、Q3W、及びQ4Wレジメンのスケジュールで、0.5～3mg/kgの範囲の用量で単独療法として、及び3～20mg/kgの用量範囲にわたるジムベレマブと組み合わせてIV投与された。集団PKモデルにより、ドムバナリマブのPKが用量範囲にわたって用量線形であり、投与レジメンにわたって一貫していることが確認された。最終半減期は、モデルに基づいて19.9日であると推定され、分布容積は、他のモノクローナル抗体に典型的な血漿容積に近似した。各々10mg/kg Q2W、15mg/kg Q3W、及び20mg/kg Q4Wの投与レジメンで24週間、n=500の患者のモデルを用いてシミュレーションを行った。シミュレーションは、3つ全ての投与レジメンが、大多数の患者において10µg/mLの有効レベルを超えるドムバナリマブ濃度を維持することを示した。

10

【0442】

実施例3：ヒト対象におけるドムバナリマブの薬力学

20

本実施例は、ドムバナリマブを投与された19人のヒト対象（n=10単独療法、n=9ジムベレマブとの併用療法）からの受容体占有率（RO）データを示す。ROアッセイを図3A及び図3Bに示す。

【0443】

臨床研究に登録された患者から収集された全血中の選択された末梢リンパ球集団に対するドムバナリマブのROを、投与前及び投与後の全血試料を使用してフローサイトメトリーによって評価した。ドムバナリマブと競合する市販の抗TIGIT抗体（MBSA43）を使用して、ドムバナリマブ投与後に生じる検出可能な抗TIGIT抗体シグナルの減少によって測定されるTIGIT ROを決定した。ROを、表面マーカーCD3、CD4、CD8、CD56、FoxP3、及びKi67に特異的な抗体を使用して、種々の免疫細胞型で決定した。ROは以下のように計算した。

30

【数1】

$$RO(\%) = 100 - \frac{AB154 \text{投与試料中のMBSA43により検出された表面上の}\%TIGIT \times 100}{AB154 \text{を含まない(OnM)試料中のMBSA43により検出された表面上の}\%TIGIT}$$

【0444】

Q2Wで投与された場合、RO 98%超が、第1の投与の注入の終了の1時間後に全ての細胞型について単独療法コホート及び併用療法コホートの両方において達成された。この完全なROは、次の投与の前の15日目に維持され、次の投与の前の29日目、57日目及び85日目に評価された全てのその後のPD時点で維持された。ドムバナリマブROはまた、ジムベレマブと組み合わせたQ3W及びQ4W投与レジメンにおいて評価された。全体として、合計24人の参加者が、評価された全ての投与群（0.5mg/kg Q2W、1.0mg/kg Q2W、3mg/kg Q2W、10mg/kg Q2W、10mg/kg Q3W、15mg/kg Q3W、15mg/kg Q4W、20mg/kg Q4W）にわたって、全ての投与後時点で最大ROを示した。

40

【0445】

実施例4：PD-1、TIGIT、及びCD226は、様々な表現型プロファイル及び分化状態を表す様々な腫瘍浸潤T細胞上で発現される

凍結解離した胃/食道（G/E）及び肺（NSCLC）がん患者腫瘍（Discover

50

ry Life Sciencesから供給)からの細胞サブセットを、フローサイトメトリーを使用して表現型決定した。選択された細胞サブセットは、TIGIT遮断が影響を及ぼし得るものを含んだ。簡潔に述べると、凍結した解離腫瘍試料を解凍し、計数し、96ウェル丸底染色プレート中のウェル当たり $0.2 \sim 1 \times 10^6$ 細胞で添加した。細胞をFACS緩衝液(HBSS、 Ca^{2+} / Mg^{2+} /なし、0.5% FBS、1mM EDTA)で洗浄し、50 μL /ウェルのFixable Live-Dead Aqua/Fcブロックに室温で15分間再懸濁した。次いで、細胞を、細胞外標的(CD45、CD3、CD8、CD16、CD14、CD56、CD155、PD-L1、CD226、PD-1、TIGIT、CD103、CD39を最小限含む)に対するフルオロフォアコンジュゲート抗体で、4℃で30分間染色した。細胞をFACS緩衝液で洗浄し、固定緩衝液(Invitrogen FoxP3転写因子染色緩衝液セットからの試薬)中に室温で45分間再懸濁した。次いで、細胞を1 $\times$ 透過化緩衝液(Invitrogen FoxP3転写因子染色緩衝液セット)中で洗浄し、20%正常マウス及びラット血清を含有する透過化緩衝液中で室温で15分間インキュベートして、非特異的細胞内抗体結合を防止した。次いで、細胞内抗体(フルオロフォアコンジュゲート抗FoxP3)を添加し、4℃で30分間インキュベートした。細胞を1 $\times$ 透過化緩衝液で洗浄し、120 μL /ウェルのFACS緩衝液に再懸濁し、LSR Fortessa上で取得し、Flowjo(TreeStar)上で分析した。

10

【0446】

図4Aは、 $\text{CD}14^+$ 単球($\text{CD}45^+ \text{CD}3^- \text{CD}16^- \text{CD}56^- \text{CD}14^+$)及びがん/間質細胞($\text{CD}45^-$)上の $\text{CD}155$ 及びPD-L1リガンド発現、並びに広範なT細胞集団上のPD-1、TIGIT、及びCD226の共発現を示す。図4Bは、活性化及び分化の様々な状態を包含する $\text{CD}8^+$ T細胞上のPD-1発現の等高線プロット(NSCLC対象)を示す。各集団を、組織常在($\text{CD}103^+$)及び循環($\text{CD}103^-$) $\text{CD}8^+$ 集団に更に特徴付けて、6つのサブセットを得た。図4Cは、図4Bからの6つの $\text{CD}8^+$ T集団上でのTIGIT及びCD226の共発現、及び推定腫瘍特異的 $\text{CD}39^+ \text{CD}103^+ \text{CD}8^+$ T細胞上でのPD-1、TIGIT、及びCD226の共発現を示す。線は同じ対象からの集団を接続する。各記号は固有の対象を表し、バー及び誤差は中央値 $\pm$ 範囲を示す。PD-1 $^-/+/\text{hi}$ 集団の説明は、公開された文献に基づくものである(Kurtulus et al., Immunity, 2019, 50(1):181-194; Dolina et al. 2021 Front Immunol DOI:10.3389/fimmu.2021.715234)。

20

30

【0447】

上記のデータは、様々ながんのタイプに由来するヒト腫瘍浸潤リンパ球が、腫瘍反応性又は機能不全前の幹様表現型を有するTreg及び $\text{CD}8^+$ T細胞を含む、関連する免疫集団上でかなりのレベルのTIGITを発現したことを示す。

【0448】

実施例5：病理学的に確認された固形腫瘍を有する参加者におけるドムバナリマブ単独又はジムベレマブとの組み合わせの第1相試験

本実施例は、病理学的に確認された固形腫瘍(RECIST v1.1当たり1以上の測定可能な病変)及びECOGパフォーマンスステータスコア0~1を有する参加者において、ドムバナリマブを単独で又はジムベレマブと組み合わせて漸増させた、進行中の第1相用量漸増試験に関する。全体として、合計75人の参加者に、0.5mg/kg~20mg/kg(体重に基づく用量)又は1200mg~1500mg(均一用量)の範囲の用量でドムバナリマブを投与した。治療コホート及び群によるドムバナリマブに曝露された参加者の数を表1に要約する。全ての場合において、ドムバナリマブ及びジムベレマブを静脈内投与した。

40

【表 1】

表 1：ドムバナリマブへのヒト患者曝露の概要。

治療群	投与レジメン	曝露された参加者の数
群A	AB154(0.5、1、3mg/kg)Q2W	10
群B	AB154(0.5、1、3mg/kg)Q2W+AB122(240mg)Q2W	9
群C	AB154(10、15mg/kg)Q2W+AB122(360mg)Q2W	13
群D	AB154(15、20mg/kg)Q4W+AB122(480mg)Q4W	12
群E	AB154(15mg/kg)Q3W+AB122(720mg)Q4W	6
	AB154(15mg/kg)Q3W+AB122(960mg)Q6W	6
群F	AB154(1200mg)Q3W+AB122(360mg)Q3W	6
	AB154(1500mg)Q4W+AB122(480mg)Q4W	7
	AB154(1200mg)Q3W+AB122(720mg)Q4W	6
AB154＝ドムバナリマブ；AB122＝ジムベレマブ		

10

【0449】

初期データカットオフとしての累積安全性データは、以下の通りである。

【0450】

単独療法コホート（N＝10）では、10人の参加者全員（100％）が少なくとも1つの治療下で発生した有害事象（TEAE）を有し、そのうちの3人（30％）がドムバナリマブ関連のTEAEを有していた。因果関係にかかわらず最も一般的な（10％超）TEAEは、呼吸困難であった（N＝3；30％）。全ての他のTEAEは、各々1人以下の参加者（10％）で生じた。ドムバナリマブに関連すると考えられた全てのTEAEはグレード1：疲労、高血糖、悪心、及び掻痒であった（各々N＝1；10％）。4人（40％）の参加者が合計5つの重篤有害事象（SAE）を経験したが、いずれもドムバナリマブに関連するとは考えられなかった。SAEは、食欲減退、呼吸困難、低ナトリウム血症、細菌性腹膜炎、及び胸水であった（各々N＝1；10％）。TEAEによる投与遅延／中断は、1人（10％）の参加者で起こり、3人（30％）の参加者は、TEAEによりドムバナリマブを中止した。

20

【0451】

プールされた併用療法群（N＝52）において、43人（82.7％）の参加者が少なくとも1つのTEAEを有していた。因果関係にかかわらず最も一般的な（10％以上）TEAEは疲労（N＝8；15.4％）、悪心（N＝8；15.4％）、及び頭痛（N＝6；11.5％）であった。合計29人（55.8％）の参加者が、81のドムバナリマブ関連のTEAEを経験した：5つの事象を除く全てがグレード1又は2であった。

30

【0452】

プールされた組み合わせの群における合計15人（28.8％）の参加者が、合計22のSAEを経験した。最も一般的な（2％以上）SAEは、小腸閉塞（N＝4；7.7％）及び免疫媒介性肝炎（N＝2；3.8％）であった。3人（5.8％）の参加者が、各々ドムバナリマブに関連するとみなされる1つのSAEを経験した。これらの関連するSAEは、免疫媒介性肝炎（N＝2；3.8％）及び肝機能検査値増加（N＝1；1.9％）であり、いずれもグレード3であった。TEAEによる投与遅延／中断は、8人（15.4％）の参加者で起こり、5人（9.6％）の参加者は、TEAEにより治療を中止した。この研究では、治療関連AEによる死亡は起こらなかった。

40

【0453】

最初のカットオフの約10カ月後のデータカットオフの時点で、合計56人の参加者が、ジムベレマブと組み合わせてQ2W－Q4Wスケジュールで10mg/kg以上（700～1400mgに相当）の用量のドムバナリマブを受けた。これらの参加者についての免疫関連TEAEのプロファイルを表2に示す。全ての事象はグレード1又は2である。

50

【表 2】

表 2：ドムバナリマブの用量 10 mg / kg 以上を投与された参加者における例示的な免疫関連 TEAE (irTEAEs) (n = 参加者の数)

irTEAE	dom+zim n (%)	irTEAE	dom+zim n (%)
甲状腺機能低下	5 (8.9%)	肺炎	2 (3.6%)
掻痒	4 (7.1%)	関節炎	2 (3.6%)
発疹	4 (7.1%)	甲状腺機能亢進	2 (3.6%)
斑状丘疹性発疹	3 (5.4%)	乾癬	1 (1.8%)
注入関連反応	3 (5.4%)	顔の腫れ	1 (1.8%)
免疫媒介性肝炎	2 (3.6%)		

10

【0454】

本研究の主な目的は、複数の進行した悪性腫瘍を表す異種患者集団においてジムベレマブと組み合わせたドムバナリマブの安全性及び忍容性を評価することであるが、対象は臨床奏効について評価される。図 5 A は、2 人の試験参加者についての経時的な RECIST 1.1 による測定可能な標的病変についてのベースラインからの変化率を示す。部分奏効 (PR) は、30% (両端を含む) から 100% までの減少として定義される。進行は、20% 以上の増加として定義される。対象 027 は、ステージ IV の食道腺がん (PD-L1 (CPS) 約 2%) を有する 68 歳の男性であり、3 つの事前治療ライン：FOLFFOX、カルボプラチン / パクリタキセル、及びペンブロリズマブを受けていた。対象 029 は、ステージ IV b の胃食道がん (PD-L1 状態不明) を有する 69 歳の男性であり、1 つの事前治療ライン：FOLFFOX を受けていた。両方の参加者は、10 mg / kg のドムバナリマブ Q3W 及び 360 mg のジムベレマブ Q3W を受けていた。図 5 B 及び図 5 C は、2 人の参加者における標的病変サイズの減少を示すスキャンである。スキャンは、2 つの標的病変のうちの 1 つを示し、各患者は、ここに示されるスキャンにおいて記録されていない病変を有する。

20

【0455】

実施例 6：最前線の非小細胞肺癌におけるジムベレマブ、エトラマデナント、及びドムバナリマブ併用療法の第 2 相試験

本実施例は、高 PD-L1 発現 (PharmDx 22C3 による腫瘍比率スコア (TPS) 50% 以上又は Ventana SP263 による腫瘍細胞膜 50% 以上) 及び EGFR / ALK 野生型、転移性 (ステージ IV) 扁平上皮又は非扁平上皮 NSCLC に対する第一選択治療として、150 人におけるドムバナリマブ + ジムベレマブ 対 ジムベレマブ 単独 対 ドムバナリマブ + ジムベレマブ 及び エトラマデナントの安全性及び有効性を評価する進行中の第 2 相非盲検無作為化 3 群試験からのデータを要約する。参加者は、3 つの試験群にわたって 1 : 1 : 1 で無作為化され、疾患の進行又は臨床的利益の喪失まで治療された。群 1 は、ジムベレマブ 360 mg IV Q3W を受けた (群 1 = Z)。群 2 は、ドムバナリマブ 15 mg / kg IV Q3W 及び ジムベレマブ 360 mg IV Q3W を受けた (群 2 = DZ)。群 3 は、ドムバナリマブ 15 mg / kg IV Q3W、ジムベレマブ 360 mg IV Q3W、及び エトラマデナント 150 mg PO QD を受けた (群 3 = EDZ)。進行が確認されたジムベレマブ単独療法群の患者は、トリプレット群にクロスオーバーする選択肢を有した。共主要評価項目は、客観的奏効率 (ORR) 及び無増悪生存期間 (PFS) であった。副次的評価項目には、安全性、奏効期間及び疾患制御率が含まれた。奏効 / 治療効果の追加の評価は、免疫細胞活性化、免疫細胞抑制、免疫細胞増殖、T 細胞受容体動態、並びに / 又は末梢若しくは腫瘍微小環境におけるメモリー及び抗原経験 T 細胞の増加の測定、並びに ctDNA 動態及び / 又は腫瘍細胞マーカー若しくは遺伝子発現の変化による分子応答評価を含み得る。

30

40

【0456】

最初のデータカットオフの時点で、合計 74 人の参加者がドムバナリマブに曝露された。累積ドムバナリマブ安全性データは、全てのドムバナリマブ含有治療群から提供される

50

。全体として、69人（93.2%）の参加者が少なくとも1つのTEAEを有し、これらの参加者の42人（56.7%）がドムバナリマブに関連する治療関連のAEを有していた。34人（45.9%）の参加者がTEAEグレード3以上を有し、8人（10.8%）の参加者がドムバナリマブに関連する治療関連TEAEグレード3以上を有していた。19人（25.6%）の参加者に重篤有害事象が生じ、そのうちの3人（8.3%）が治療関連SAEを有していた。ドムバナリマブ用量変更／中断につながるTEAEは、20人（27.0%）の参加者において生じ、3人（4.0%）の参加者は、TEAEに起因してドムバナリマブを中止した。試験治療に関連すると考えられた2つの致死性症例が存在した—ドムバナリマブ、ジムベレマブ、及びエトラマデナント併用治療を受けた参加者における肺炎の1（1.3%）致死性症例、並びにドムバナリマブ及びジムベレマブ併用治療を受けた参加者における心筋炎の1（1.3%）致死性症例。追加の安全性データを表3～7に提供する。免疫関連有害事象は、過敏症、免疫媒介性障害及び自己免疫障害の標準化医療質問（SMQ）を伴う治療下で発生した有害事象として定義される。

10

【0457】

更なるデータを、2022年8月31日のデータカットオフを有する中間分析から得た。合計150人の患者が無作為化され、11.8カ月（範囲：0.03～23.5）の追跡調査の中央値を有した。1人の患者は、群2（DZ）に不適切に無作為化され、その後、治療に不適格であるとみなされた。この患者は、治療企図（ITT）集団に含まれるが、安全性集団には含まれず、安全性集団は、試験薬の少なくとも1用量を受けた患者として定義される。149人の患者は、試験治療の少なくとも1用量を受けた。

20

【0458】

この中間分析の有効性は、データカットオフ（ITT-13）の少なくとも13週間前に無作為化された133人の患者を含み、潜在的な奏効の確認のために2つ以上のベースライン後スキャンを可能にした。11.8カ月の追跡期間中央値で、ドムバナリマブ含有群は、ジムベレマブと比較して改善されたORR及びPFSを示した。改善された奏効率は、PD-L1状態、タバコ歴、疾患組織学、人種などを含む複数のサブグループ分析にわたってドムバナリマブ含有群において見られた（データは示さず）。ドムバナリマブ含有群の患者のおよそ半分は、ジムベレマブ単独療法を受けた患者の28%のみと比較して、試験治療を継続している。治療を継続している患者には、部分奏効を有する31人の患者（Z：n=5；DZ：n=13）；EDZ：n=13）及び14人の安定患者（Z：n=3 DZ：n=6；EDZ：n=5）が含まれる。初期奏効までの時間は、全ての群にわたって1.2～14.6カ月の範囲であった。奏効期間の中央値は、いずれの治療群においてもまだ到達していなかった（月の範囲：1／3+、17.8+）。図10及び図11を参照されたい。

30

【0459】

安全性集団（149人の患者）において、グレード3以上の治療下で発生した有害事象は、58%（Z）、47%（DZ）、及び52%（EDZ）で生じた。最も一般的なTEAE（全体で15%以上）は、疲労、悪心、便秘、呼吸困難、食欲減退及び肺炎であった。患者の5%以上で起こったグレード3以上の事象は、肺炎（8.7%）及び貧血（5.4%）であった。試験治療に関連するグレード5のTEAE（医師の評価による）は、間質性肺疾患（Z）、心筋炎（DZ）、肺炎（EDZ）、及びうっ血性心不全（EDZ）であった。報告された肺炎事象の大部分は、主にグレード1～2であった。ドムバナリマブ含有群では、ジムベレマブ単独と比較して肺炎の割合の明らかな増加はなかった。発疹の全ての症例はグレード1～2であり、局所コルチコステロイドで管理可能であり、ドムバナリマブ+ジムベレマブ+エトラマデナントでより一般的であった。発疹又は注入関連反応から生じる中止はなかった。これらの参加者についての免疫関連TEAEのプロファイルを表8に示す。免疫関連有害事象は、過敏症、免疫媒介性障害及び自己免疫障害の標準化医療質問（SMQ）を伴う治療下で発生した有害事象として再び定義された。追加のデータを表9～11に示す。

40

【0460】

50

データカットの時点で、合計12人の患者がEDZによるクロスオーバー治療を受け、5人の患者がクロスオーバー治療を継続していた。表12を参照されたい。クロスオーバー安全性は、第一選択EDZ安全性プロファイルと概ね一致した。3つのグレード3～4のTEAE（グレード5なし）及び2つの重篤なTEAEが報告された。

【0461】

全体として、両方のドムバナリマブ含有群は、ジムベレマブと比較して、ORR及びPFSにおいて臨床的に有意な改善を示した。ジムベレマブ、ドムバナリマブ+ジムベレマブ、及びエトラマデナント+ドムバナリマブ+ジムベレマブでの治療は十分に許容され、ドムバナリマブ含有群の安全性プロファイルはジムベレマブと同様であった。

【表3】

表3：初期カットオフ日からの全体的な安全性データ。

安全性評価可能集団、 n(%) [*]	zim (N=38)	dom+zim (N=38)	etruma+dom+zim (N=36)
任意のTEAE(対象の#)	36(95)	34(90)	35(97)
任意のグレード3以上のTEAE	20(53)	17(45)	17(47)
任意のSAE	18(47)	13(34)	16(44)
任意のグレード3以上のSAE	17(45)	13(34)	25(69)
[*] n=特定されたタイプの少なくとも1つの事象を報告する対象の数。行カテゴリーにおける対象の数／列治療群カテゴリー内の対象の数(N)に基づくパーセンテージ(%)。			

10

【表4】

表4：初期データカットオフ日としての治療修正、中断又は中止。

安全性評価可能集団、n(%) [*]		zim (N=38)	dom+zim (N=38)	etruma+dom+zim (N=36)
試験薬変更／中断につながるTEAE ^{**}	zim変更／中断につながる。	4(11)	10(26)	10(28)
	dom変更／中断につながる。	—	10(26)	10(28)
	etruma変更／中断につながる。	—	—	3(8)
試験薬中止につながるTEAE。	zim中断につながる。	10(26)	7(18)	6(17)
	dom中断につながる。	—	7(18)	6(17)
	etruma中断につながる。	—	—	6(17)
DCにつながる任意のSAE		8(21)	4(11)	5(14)
死亡につながる任意のTEAE		3(8)	4(11)	4(11)
[*] n=特定されたタイプの少なくとも1つの事象を報告する対象の数。行カテゴリーにおける対象の数／列治療群カテゴリー内の対象の数(N)に基づくパーセンテージ(%)。				
^{**} 薬物変更／中断はまた、治療サイクルにおける遅延を示す。				

20

30

40

50

【表 5】

表 5：初期データカットオフ日としての最も一般的な T E A E（全体で 10%以上）。

基本語	AB122 単独療法 (N=38)		AB122+AB154 併用療法(N=38)		AB122+AB154 +AB928併用療法 (N=36)		全体(N=112)	
	対象 n(%)	事象 n	対象 n(%)	事象 n	対象 n(%)	事象 n	対象 n(%)	事象 n
任意のTEAE	36(94.7)	271	34(89.5)	215	35(97.2)	281	105(93.8)	767
疲労	11(28.9)	11	5(13.2)	6	7(19.4)	7	23(20.5)	24
悪心	7(18.4)	7	6(15.8)	6	9(25.0)	12	22(19.6)	25
便秘	4(10.5)	6	9(23.7)	9	8(22.2)	9	21(18.8)	24
呼吸困難	7(18.4)	9	4(10.5)	6	6(16.7)	12	17(15.2)	27
食欲減退	6(15.8)	6	3(7.9)	3	7(19.4)	7	16(14.3)	16
下痢	6(15.8)	7	2(5.3)	3	7(19.4)	8	15(13.4)	18
発熱	4(10.5)	4	3(7.9)	3	6(16.7)	6	13(11.6)	13
肺炎	2(5.3)	2	5(13.2)	6	5(13.9)	6	12(10.7)	14
掻痒	6(15.8)	6	2(5.3)	2	4(11.1)	4	12(10.7)	12
発疹	3(7.9)	8	2(5.3)	2	7(19.4)	9	12(10.7)	19
肺炎	6(15.8)	7	2(5.3)	2	3(8.3)	4	11(9.8)	13
嘔吐	3(7.9)	3	3(7.9)	3	5(13.9)	7	11(9.8)	13

10

【表 6】

表 6：初期データカットオフ日としての最も一般的なグレード 3 以上の T E A E（1人超の対象）。

基本語	AB122 単独療法 (N=38)		AB122+AB154 併用療法(N=38)		AB122+AB154 +AB928併用療法 (N=36)		全体(N=112)	
	対象 n(%)	事象 n	対象 n(%)	事象 n	対象 n(%)	事象 n	対象 n(%)	事象 n
グレード3以上の 任意のTEAE	20 (52.6)	41	17 (44.7)	47	17 (47.2)	39	54 (48.2)	127
肺炎	2(5.3)	2	3(7.9)	4	4(11.1)	4	9(8.0)	10
呼吸困難	3(7.9)	3	2(5.3)	2	2(5.6)	2	7(6.3)	7
貧血	2(5.3)	2	3(7.9)	3	1(2.8)	1	6(5.4)	6
肺塞栓症	3(7.9)	3	2(5.3)	4	0	0	5(4.5)	7
肺炎	2(5.3)	2	0	0	2(5.6)	3	4(3.6)	5
疲労	0	0	2(5.3)	2	1(2.8)	1	3(2.7)	3
高血糖症	2(5.3)	2	0	0	1(2.8)	1	3(2.7)	3
低カリウム血症	3(7.9)	3	0	0	0	0	3(2.7)	3
胸水	2(5.3)	2	0	0	1(2.8)	1	3(2.7)	3
急性呼吸不全	0	0	1(2.6)	1	1(2.8)	1	2(1.8)	2
無力症	2(5.3)	2	0	0	0	0	2(1.8)	2
慢性閉塞性肺疾患	0	0	2(5.3)	2	0	0	2(1.8)	2
高カリウム血症	0	0	0	0	2(5.6)	2	2(1.8)	2
高血圧	0	0	1(2.6)	1	1(2.8)	3	2(1.8)	4
低酸素症	1(2.6)	1	0	0	1(2.8)	1	2(1.8)	2
間質性肺疾患	2(5.3)	3	0	0	0	0	2(1.8)	3
心筋梗塞	1(2.6)	1	1(2.6)	1	0	0	2(1.8)	2
心膜滲出	1(2.6)	1	1(2.6)	1	0	0	2(1.8)	2
呼吸不全	0	0	1(2.6)	1	1(2.8)	1	2(1.8)	2
敗血症	0	0	0	0	2(5.6)	2	2(1.8)	2
敗血症性ショック	1(2.6)	1	1(2.6)	1	0	0	2(1.8)	2
脊椎圧迫骨折	2(5.3)	2	0	0	0	0	2(1.8)	2

30

40

50

【表 7】

表 7：初期データカットオフ日としての最も一般的な SAE（1 人超の対象）。

基本語	AB122 単独療法 (N=38)		AB122+AB154 併用療法(N=38)		AB122+AB154 +AB928併用療法 (N=36)		全体(N=112)	
	対象 n (%)	事象 n	対象 n (%)	事象 n	対象 n (%)	事象 n	対象 n (%)	事象 n
任意の SAE	18 (47.4)	30	13 (34.2)	30	16 (44.4)	24	47 (42.0)	84
肺炎	2(5.3)	2	3(7.9)	4	1(2.8)	1	6(5.4)	7
肺塞栓症	3(7.9)	3	2(5.3)	4	0	0	5(4.5)	7
胸水	2(5.3)	3	1(2.6)	1	1(2.8)	1	4(3.6)	5
肺炎	1(2.6)	1	0	0	3(8.3)	4	4(3.6)	5
貧血	0	0	1(2.6)	1	1(2.8)	1	2(1.8)	2
無力症	2(5.3)	2	0	0	0	0	2(1.8)	2
COVID-19	0	0	0	0	2(5.6)	2	2(1.8)	2
慢性閉塞性肺疾患	0	0	2(5.3)	3	0	0	2(1.8)	3
間質性肺疾患	2(5.3)	3	0	0	0	0	2(1.8)	3
心筋梗塞	1(2.6)	1	1(2.6)	1	0	0	2(1.8)	2
敗血症性ショック	1(2.6)	1	1(2.6)	1	0	0	2(1.8)	2
脊椎圧迫骨折	2(5.3)	2	0	0	0	0	2(1.8)	2

10

20

30

40

50

【表 8】

表 8：約 7 カ月後のデータカットオフからの第一選択治療中に発生した免疫関連 T E A E の概要。

	対象 n (%)			
	Z	DZ	EDZ	合計
免疫関連である任意の TEAE	24 (48. 0)	23 (46. 9)	30 (60. 0)	77 (51. 7)
発疹	6 (12. 0)	5 (10. 2)	9 (18. 0)	20 (13. 4)
肺炎	7 (14. 0)	4 (8. 2)	5 (10. 0)	16 (10. 7)
グレード 3 以上	3 (6)	1 (2)	2 (4)	6 (4. 0)
掻痒	8 (16. 0)	3 (6. 1)	5 (10. 0)	16 (10. 7)
斑状丘疹性発疹	1 (2. 0)	2 (4. 1)	7 (14. 0)	10 (6. 7)
甲状腺機能低下	4 (8. 0)	3 (6. 1)	0	7 (4. 7)
アレルギー性鼻炎	0	1 (2. 0)	4 (8. 0)	5 (3. 4)
甲状腺機能亢進	1 (2. 0)	1 (2. 0)	2 (4. 0)	4 (2. 7)
フラッシング	1 (2. 0)	1 (2. 0)	1 (2. 0)	3 (2. 0)
間質性肺疾患	3 (6. 0)	0	0	3 (2. 0)
口腔内潰瘍	0	0	3 (6. 0)	3 (2. 0)
口内炎	0	2 (4. 1)	1 (2. 0)	3 (2. 0)
季節性アレルギー	0	0	2 (4. 0)	2 (1. 3)
気管閉塞	0	1 (2. 0)	1 (2. 0)	2 (1. 3)
喘鳴	0	1 (2. 0)	1 (2. 0)	2 (1. 3)
急性呼吸不全	0	1 (2. 0)	0	1 (0. 7)
気管支痙攣	0	1 (2. 0)	0	1 (0. 7)
眼球麻痺	0	1 (2. 0)	0	1 (0. 7)
大腸炎	0	1 (2. 0)	0	1 (0. 7)
造影剤反応	1 (2. 0)	0	0	1 (0. 7)
糖尿病	1 (2. 0)	0	0	1 (0. 7)
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (2. 0)	0	0	1 (0. 7)
薬疹	1 (2. 0)	0	0	1 (0. 7)
紅斑	1 (2. 0)	0	0	1 (0. 7)
眼瞼浮腫	0	0	1 (2. 0)	1 (0. 7)
全身性浮腫	0	0	1 (2. 0)	1 (0. 7)
特発性蕁麻疹	0	0	1 (2. 0)	1 (0. 7)
免疫媒介性腸炎	1 (2. 0)	0	0	1 (0. 7)
注入関連反応	0	1 (2. 0)	0	1 (0. 7)
扁平苔癬	0	0	1 (2. 0)	1 (0. 7)
心筋炎	0	1 (2. 0)	0	1 (0. 7)
筋炎	1 (2. 0)	0	0	1 (0. 7)
瘰癧	0	0	1 (2. 0)	1 (0. 7)
発疹膿疱	0	0	1 (2. 0)	1 (0. 7)
呼吸不全	1 (2. 0)	0	0	1 (0. 7)
関節リウマチ	0	0	1 (2. 0)	1 (0. 7)
甲状腺炎	0	1 (2. 0)	0	1 (0. 7)
I 型糖尿病	1 (2. 0)	0	0	1 (0. 7)
蕁麻疹	0	1 (2. 0)	0	1 (0. 7)

【表 9】

表 9：後期データカットオフとしての全体的安全性データ。

安全性評価可能集団、n (%) *	zim (n=50)	dom+zim (n=49)	etruma+dom+zim (n=50)
任意の TEAE (対象の #)	50 (100)	47 (95. 9)	48 (96. 0)
任意のグレード 3 以上の TEAE	29 (58. 0)	23 (46. 9)	26 (52. 0)
任意の SAE	27 (54. 0)	16 (32. 7)	26 (52. 0)
任意のグレード 3 以上の SAE	23 (46. 0)	16 (32. 7)	19 (38. 0)

10

20

30

40

50

【表 10】

表 10：後期データカットオフ日としての治療修正、中断又は中止。

安全性評価可能集団、n(%)*		zim (N=50)	dom+zim (N=49)	etruma+ dom+zim (N=50)
試験薬変更／中断につながる TEAE**	試験薬mod. intにつながる。 試験治療に関連する	12(24.0) 7(14.0)	12(24.5) 2(4.1)	22(44.0) 10(20.0)
	zim変更／中断につながる。 zimに関連する	12(24) 7(14.0)	12(24.5) 2(4.1)	16(32.0) 5(10.0)
	dom変更／中断につながる。 domに関連する	—	12(24.5) 2(4.1)	16(32.0) 6(12.0)
	etruma変更／中断につながる。 etrumaに関連する	—	—	21(42.0) 7(14.0)
試験薬中止につながる TEAE。	zim中断につながる。 zimに関連する	14(28) 9(18.0)	8(16.3) 3(6.1)	10(20.0) 3(6.0)
	dom中断につながる。 domに関連する	—	8(16.3) 2(4.1)	10(20) 3(6.0)
	etruma中断につながる。 etrumaに関連する	—	—	10(20) 3(6.0)
試験薬中止につながる任意のSAE 試験治療に関連する		9(18.0)	5(10.2)	8(16.0)
死亡につながる任意のTEAE 試験治療に関連する		3(6.0) 1(2.0)	4(8.2) 1(2.0)	7(14.0) 2(4.0)
* n=特定されたタイプの少なくとも1つの事象を報告する対象の数。行カテゴリーにおける対象の数／列治療群カテゴリー内の対象の数(N)に基づくパーセンテージ(%)。 ** 薬物変更／中断はまた、治療サイクルにおける遅延を示す。				

【表 11】

表 11：後期データカットオフ日としての有効性及び安全性データ。

有効性集団	Z(n=44)	DZ(n=44)	EDZ(n=45)
cORR n(%) [95% CI]	12(27) [15.0、42.8]	18(41) [26.3、56.8]	18*(40) [25.7、55.7]
完全奏効	0(0)	0(0)	0(0)
部分奏効	12(27)	18(41)	18(40)
安定	14(32)	15(34)	16(36)
進行	11(25)	2(5)	6(13)
評価不能	7(16)	9(21)	5(11)
中央値PFS(mo) [95% CI]	5.4 [1.8、9.6]	12.0(5.5、NE)	10.9(4.8、NE)
ハザード比対Z [95% CI]	—	0.55 [0.31、1.0]	0.65 [0.37、1.1]
6-mo PFS % (95% CI)	43(27、59)	65(49、80)	63(48、78)
進行中の第一選択治療	14	25	24
安全性集団	Z(n=50)	DZ(n=49)	EDZ(n=50)
注入関連反応	2(4)	2(4)	5(10)
発疹	6(12)	5(10)	9(18)
中央値治療期間、週(範囲)	9.8(0、97)	21.0(0、105)	24.3(2、107)
cORR: RECIST v1.1による、確認された客観的奏効率 NE: 評価不能 Z: ジムベレマブ、DZ: ドムバナリマブ+ジムベレマブ、EDZ: エトラマデナント+ドムバナリマブ+ジムベレマブ Mo: 月 * 群3における3人の追加の患者(すなわち、cORRを有する18人の患者に加えて)は、初期客観的奏効を有し、確認を待った。			

【表 1 2】

表 1 2：後期データカットオフ日としてのベースライン特性。

ITT、n(%)		Z(n=50)	DZ(n=50)	EDZ(n=50)
中央値年齢、歳(範囲)		66(43、84)	69(45、92)	69(49、83)
65歳以上		28(56)	34(68)	35(70)
性別*:男性		34(68)	33(66)	34(68)
人種	アジア人種	25(50)	23(46)	27(54)
	白色人種	20(40)	24(48)	21(42)
非喫煙者		7(14)	5(10)	5(10)
ECOG状態*:1		37(74)	35(70)	35(70)
扁平上皮細胞がん		9(18)	16(32)	16(32)
ベースラインでの脳転移		7(14)	7(14)	8(16)
ベースラインでの肝臓転移		9(18)	11(22)	4(8)
局所PD-L1スコアリング、%TPS中央値(範囲)		80(50、100)	70(50、100)	78(50、100)
PD-L1:75%以上		30(60)	23(46)	29(58)

10

【表 1 3】

表 1 3：後期データカットオフ日としてのクロスオーバー治療

クロスオーバー、n(%)	クロスオーバー(EDZ) (N=12)
確認されたORR、[95% CI]*	2(17)[2.1、48.4]
完全奏効	0(0)
部分奏効	2(17)
安定	8(67)
進行	1(8)
評価不能	1(8)
疾患制御率、[95% CI]	33%[9.9、65.1]

20

30

【0462】

実施例7：フロントライン、PD-L1陽性局所進行性又は転移性非小細胞肺癌において、標準的な化学療法又はドムバナリマブと組み合わせたジムベレマブと比較したジムベレマブ単独療法を評価するための第3相試験

本実施例は、作用可能な変異を伴わない、組織学的に確認された、治療未経験の、PD-L1高、局所進行性又は転移性の扁平上皮又は非扁平上皮NSCLC(American Joint Committee on CancerによるステージIIIB~IV、バージョン8)を有する人々におけるジムベレマブ+ドムバナリマブの安全性及び有効性を評価する進行中の第3相非盲検無作為化試験を要約する。作用可能な変異は、標的療法が地域の保健機関によって承認され利用可能である変異(例えば、ALK融合がん遺伝子、ある特定のEGFR、ROS、BRAF、NTRK変異)を含む。

40

【0463】

本試験のパート1では、ジムベレマブ単独対ジムベレマブ+ドムバナリマブ対白金併用化学療法の安全性及び有効性を評価するために、3つの群を登録した。群1の参加者は、疾患の進行又は不耐性まで、ジムベレマブ360mg IV Q3Wを受けた。群2の参加者は、疾患の進行又は不耐性まで、ドムバナリマブ15mg/kg IV Q3W及びジムベレマブ360mg IV Q3Wを受けた。群3の参加者は、疾患の進行まで、カルボプラチンAUC 5又は6(最大用量900mg)+パクリタキセル200mg/m

50

² I V Q 3 W又はペメトレキセド 5 0 0 m g / m ² I V Q 3 Wのいずれかを受け、その時点で、彼らは群 1 にクロスオーバーする機会を有する。2 2 C 3 P h a r m D x アッセイによって決定された P D - L 1 高状態（腫瘍比率スコア（T P S）5 0 % 以上）は、中央検査室によって評価及び確認された。

【 0 4 6 4 】

試験のパート 2 では、パート 1 への登録を停止し、2 つの新しい群を登録して、ジムベレマブ+ドムバナリマブ対ペンブロリズマブの安全性及び有効性を評価する。群 4 の参加者は、疾患の進行又は不耐性まで、各 2 1 日サイクルの 1 日目に、ジムベレマブ 3 6 0 m g を I V 注入 Q 3 W によって、及びドムバナリマブ 1 2 0 0 m g を I V 注入 Q 3 W によって受ける。群 5 の参加者は、疾患の進行又は不耐性まで、各 2 1 日サイクルの 1 日目に、ペンブロリズマブ 2 0 0 m g を I V 注入 Q 3 W によって受ける。約 3 0 0 人の参加者が、群 4 及び群 5 の各々に無作為化され得る。無作為化は、E a s t e r n C o o p e r a t i v e O n c o l o g y G r o u p のパフォーマンスステータス（E C O G P S ; 0 又は 1）、地理的領域（アジア対非アジア）、及び組織学（扁平上皮対非扁平上皮）に基づき階層化された。V e n t a n a S P 2 6 3 I H C アッセイによって決定された P D - L 1 高状態（腫瘍細胞（T C）5 0 % 以上）は、中央検査室によって評価及び確認される。既に登録され、パート 1 治療群に割り当てられた参加者は、疾患の進行、同意の撤回、又は許容できない毒性まで試験を継続することができる。群 1 の参加者の総数は、約 1 2 5 人であると推定され、群 1 及び群 2 では各々 5 0 人の参加者であり、群 3 の参加者は 2 5 人である。加えて、群 3 から群 1 へのクロスオーバーは依然として許容される。

【 0 4 6 5 】

一次及び二次有効性分析は、パート 2（すなわち、群 4 対群 5 の比較）における全ての無作為化された参加者を含む治療企図集団に基づく。

10

20

30

40

50

【表 1 4】

表 14：目的及び評価項目	
主要目的	主要評価項目
・OSにおけるペンブロリズマブと比較したジムベレマブ及びドムバナリマブ併用療法の有効性を評価する（群4対群5）	・OS
副次的目的	副次的評価項目
・PFS及びORRにおけるペンブロリズマブと比較したジムベレマブ及びドムバナリマブ併用療法の有効性を評価する（群4対群5）	・BICRによって評価される、RECIST v1.1によるPFS ・BICRによって評価される、RECIST v1.1による確認されたORR
・ペンブロリズマブと比較したジムベレマブ及びドムバナリマブ併用療法の安全性を評価する（群4対群5）	・治療下で発生した有害事象の存在 ・バイタルサイン測定値及び臨床検査パラメータの変化
・NSCLC-SAQを使用した健康関連QOLに対するペンブロリズマブに対するジムベレマブ及びドムバナリマブの効果を比較する（群4対群5）	・NSCLC-SAQ合計スコアにおける最初の症状悪化までの時間
探索的目的	探索的評価項目
・PFS、ORR、及びDORにおけるペンブロリズマブと比較したジムベレマブ及びドムバナリマブ併用療法の有効性を評価する（群4対群5）	・治験責任医師によって評価される、RECIST v1.1によるPFS及びORR ・RECIST v1.1による確認された奏効についてのDOR
・NSCLC-SAQ、EORTC QLQ-C30 v3、PGIS、及びPGICを使用して、ジムベレマブ及びドムバナリマブ対ペンブロリズマブ（群4対群5）の間の疾患に関連する症状及び健康に関連するQOLを評価する	・NSCLC-SAQの合計スコア及び各ドメインのベースラインからの平均変化 ・EORTC QLQ-C30及び各ドメインの合計スコアのベースラインからの平均変化 ・治療中にNSCLC-SAQ及びEORTC QLQ-C30の各ドメインに有意な変化を有する参加者の割合 ・NSCLC-SAQ及びEORTC QLQ-C30の各ドメインにおける最初の改善までの時間及び最初の悪化までの時間
・PRO-CTCAEを使用して、ジムベレマブ及びドムバナリマブ対ペンブロリズマブ（群4対群5）の間の治療関連の症状を評価する	・PRO-CTCAEに基づく頻度、重症度、量、干渉、及び治療に関連する症状の有無
・FACT-項目GP5を使用して参加者の観点から全体的な治療忍容性を評価する	・FACT-項目GP5スコアのベースラインからの平均変化
・疾患の生物学、治療に対する奏効を理解し、応答の代用マーカーを同定するために探索的バイオマーカーを研究する	・探索的バイオマーカー分析は、試験時及び進行時のタンパク質発現及びNGS、RNAseq（免疫状況）及び／又はWES、ベースラインからのctDNAの変化、を含み得るが、これらに限定されない。

BICR＝盲検独立中央審査；DOR＝奏効期間；ctDNA＝循環腫瘍DNAの変化；EORTC QLQ-C30 v3＝European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 Version 3；FACT-Item 3＝Functional Assessment of Cancer Therapy-Item GP5；NGS＝次世代シーケンシング；NSCLC-SAQ＝非小細胞肺癌症状評価質問票；ORR＝客観的奏効率；OS＝全生存期間；PFS＝無増悪生存期間；PGIC＝変化に対する患者の全体的な印象；PGIS＝重症度に対する患者の全体的な印象；PRO-CTCAE＝Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events；QOL＝生活の質；RECIST＝固形腫瘍における奏効評価基準；RNAseq＝リボ核酸配列決定；WES＝全エクソーム配列決定。

【0 4 6 6】

安全性分析は、少なくとも1用量の治験薬を受ける全ての参加者として定義される安全性集団に基づく。有害事象（AE）は、National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCI CTCAE）に従ってグレード分けされる。安全性の目的には、治療下で発生した有害事象及び免疫関連有害事象の評価が含まれる。

【0 4 6 7】

実施例 8-1：進行したGI悪性腫瘍を有する患者におけるドムバナリマブ及びジムベレマブの第1B／2相試験

本実施例は、1L及び2L以上の進行したGI悪性腫瘍におけるジムベレマブ＋ドムバナリマブの安全性及び有効性を評価する進行中の第1B／2相試験を要約する。群1は、局所進行性又は転移性疾患を有し、測定可能な（RECIST 1.1）EAC、GEJ

又は胃がんを有する、事前の全身療法を受けていないCPI未経験患者における1L治療を評価する。患者は、(a)ドムバナリマブ20mg/kg Q4W、ジムベレマブ480mg Q4W及びFOLFOX（オキサリプラチン85mg/m²、ロイコボリン400mg/m²、フルオロウラシル400mg/m² 1日目及びフルオロウラシル1200mg/m² 1～2日目、Q2W）又は(b)ドムバナリマブ15mg/kg Q3W、ジムベレマブ360mg Q3W、及び領域に応じてXELOX（カペシタビン1000mg/m² BID 1～14日目及びオキサリプラチン130mg/m² 1日目Q3W）を受ける。群2は、局所進行性又は転移性疾患を有し、測定可能な（RECIST 1.1）EAC、GEJ又は胃がんを有するCPI未経験患者における2L以上の治療を評価する。患者は、ドムバナリマブ15mg/kg Q3W及びジムベレマブ260mg Q3Wを受ける。群3は、局所進行性又は転移性疾患を有し、測定可能な（RECIST 1.1）EAC、GEJ又は胃がんを有するCPI経験患者における2L以上の治療を評価する。患者は、ドムバナリマブ15mg/kg Q3W及びジムベレマブ260mg Q3Wを受ける。

10

【0468】

共主要評価項目は、安全性、及び治験責任医師によって評価されるRECIST v1.1に従って確認された客観的奏効率（ORR）である。各コホートにおける少なくとも20人の患者は、Ventana PD-L1（SP263）アッセイによって測定されるTAP 5%以上を有する必要がある。

20

【0469】

奏効／治療効果の追加の評価は、免疫細胞活性化、免疫細胞抑制、免疫細胞増殖、T細胞受容体動態、並びに／又は末梢若しくは腫瘍微小環境におけるメモリー及び抗原経験T細胞の増加の測定、並びにctDNA動態及び／又は腫瘍細胞マーカー若しくは遺伝子発現の変化による分子応答評価を含み得る。

【0470】

安全性の目的は、治療下で発生した有害事象の評価を含む。

【0471】

実施例8-2：進行したGI悪性腫瘍を有する患者におけるドムバナリマブ及びジムベレマブの第2相試験

本実施例は、1L及び2L以上の進行したGI悪性腫瘍におけるジムベレマブ＋ドムバナリマブの安全性及び有効性を評価する進行中の第2相試験を要約する。群1は、局所進行性又は転移性疾患を有し、測定可能な（RECIST 1.1）EAC、GEJ又は胃がんを有する、事前の全身療法を受けていないCPI未経験患者における1L治療を評価する。患者は、(a)ドムバナリマブ1600mg Q4W、ジムベレマブ480mg Q4W及びFOLFOX（オキサリプラチン85mg/m²、ロイコボリン400mg/m²、フルオロウラシル400mg/m² 1日目及びフルオロウラシル1200mg/m² 1～2日目、Q2W）又は(b)FOLFOXによる化学療法に加えてジムベレマブ480mg Q4Wを受ける。群2は、局所進行性又は転移性疾患を有し、測定可能な（RECIST 1.1）EAC、GEJ又は胃がんを有するCPI未経験患者における2L以上の治療を評価する。患者は、ドムバナリマブ1200mg Q3W及びジムベレマブ360mg Q3Wを受ける。群3は、局所進行性又は転移性疾患を有し、測定可能な（RECIST 1.1）EAC、GEJ又は胃がんを有するCPI経験患者における2L以上の治療を評価する。患者は、ドムバナリマブ1200mg Q3W及びジムベレマブ360mg Q3Wを受ける。

30

40

【0472】

共主要評価項目は、安全性及び確認された客観的奏効率（ORR）であり、これは、治験責任医師によって評価されるように、RECIST v1.1に従って完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）の確認された最良の奏効を達成した測定可能な疾患を有する患者のパーセンテージとして定義される。PD-L1発現は、参加者の増加が起こるにつれてモニターされ、高いPD-L1発現を有する参加者と低いPD-L1発現を有する参加者

50

との間に有意な不均衡が存在する場合、参加者選択のためにPD-L1状態の前向き試験が必要とされ得る。各コホートは、Ventana PD-L1 (SP263) によって測定されるTAP 5%以上、又は別の臨床的に検証されたアッセイによって測定される同等レベルのPD-L1発現を有する約20人の患者を登録する。

【0473】

奏効／治療効果の追加の評価は、免疫細胞活性化、免疫細胞抑制、免疫細胞増殖、T細胞受容体動態、並びに／又は末梢若しくは腫瘍微小環境におけるメモリー及び抗原経験T細胞の増加の測定、並びにctDNA動態及び／又は腫瘍細胞マーカー若しくは遺伝子発現の変化による分子応答評価を含み得る。

【0474】

安全性の目的は、治療下で発生した有害事象の評価を含む。

【0475】

実施例9：進行したEAC、GEJ、及び胃がんを有する患者におけるドムバナリマブ、ジムベレマブ、及び化学療法の第3相試験

本実施例は、PD-L1発現にかかわらず、測定可能な疾患 (RECIST 1.1) EAC、GEJ又は胃がんを有する、事前に全身治療されていない局所進行性切除不能又は転移性のEAC、GEJ、及び胃がんを有する患者におけるジムベレマブ+ドムバナリマブ+化学療法 (FOLFOX又はCAPOX、治験責任医師の選択) の安全性及び有効性を評価する計画された第3相試験を要約する。患者は、(a) ドムバナリマブ (1200mg Q3W又は1600mg Q4W)、ジムベレマブ (360mg Q3W又は480mg Q4W)、及び治験責任医師の化学療法の選択、又は(b) ニボルマブ及び治験責任医師の化学療法の選択を受けるように1:1に無作為化される。

【0476】

共主要評価項目は、治療企図 (ITT) 集団における全生存期間及びVentana PD-L1 (SP263) によって測定されるTAP 5%以上におけるOSである。副次的評価項目は、ITT集団におけるRECIST 1.1によるPFS、及びVentana PD-L1 (SP263) によって測定されるTAP 5%以上におけるPFSを含む。

【0477】

奏効／治療効果の追加の評価は、免疫細胞活性化、免疫細胞抑制、免疫細胞増殖、T細胞受容体動態、並びに／又は末梢若しくは腫瘍微小環境におけるメモリー及び抗原経験T細胞の増加の測定、並びにctDNA動態及び／又は腫瘍細胞マーカー若しくは遺伝子発現の変化による分子応答評価を含み得る。

【0478】

安全性の目的は、治療下で発生した有害事象の評価を含む。

【0479】

実施例10：ドムバナリマブの臨床的安全性

本実施例は、ドムバナリマブ臨床プログラムにおいて少なくとも1回の用量のドムバナリマブを受け、TEAEを経験した99人の参加者についての臨床的安全性の概要を提供する。データを、表15の試験及び表16のドムバナリマブとの関係によって示す。表15は、非常に一般的な(10%以上) TEAEを要約し、表16は、ドムバナリマブに関連すると考えられる一般的な(5%以上) TEAEを要約する。ほとんどのSAEは、4.0%の頻度で生じた小腸閉塞を除いて、基本語によって1.0%又は2.0%の頻度で生じた(表15)。

【0480】

これらの99人の参加者についての全てのTEAE、関連TEAE、及びSAE(発生率に関係なく)は、それぞれ表18、表19及び表20に見出すことができる(実施例セクションの最後)。

10

20

30

40

50

【表 15】

表 15. ドムバナリマブ治療を受けた参加者の 10%以上に発生する治療下で発生した有害事象の概要

TEAEの基本語	(n=62)	ARC-7 (n=37)	合計 (n=99)
任意のTEAE	53(85.5%)	31(83.8%)	84(84.8%)
悪心	9(14.5%)	4(10.8%)	13(13.1%)
疲労	9(14.5%)	3(8.1%)	12(12.1%)
下痢	5(8.1%)	5(13.5%)	10(10.1%)
掻痒	6(9.7%)	4(10.8%)	10(10.1%)

10

【表 16】

表 16. ドムバナリマブ治療された参加者のうちの 2 人を超える参加者において発生した全てのドムバナリマブ関連の TEAE の概要

TEAEの基本語	(n=62)	ARC-7 (n=37)	合計 (n=99)
任意のTEAE	32(51.6%)	18(48.6%)	50(50.5%)
掻痒	5(8.1%)	4(10.8%)	9(9.1%)
疲労	4(6.5%)	2(5.4%)	6(6.1%)
悪心	5(8.1%)	1(2.7%)	6(6.1%)
斑状丘疹性発疹	3(4.8%)	3(8.1%)	6(6.1%)
下痢	3(4.8%)	2(5.4%)	5(5.1%)
発熱	3(4.8%)	2(5.4%)	5(5.1%)
関節痛	1(1.6%)	3(8.1%)	4(4.0%)
頭痛	3(4.8%)	1(2.7%)	4(4.0%)
甲状腺機能低下	4(6.5%)	0	4(4.0%)
発疹	1(1.6%)	3(8.1%)	4(4.0%)
食欲減退	1(1.6%)	2(5.4%)	3(3.0%)
甲状腺機能亢進	2(3.2%)	1(2.7%)	3(3.0%)
腫瘍フレア	3(4.8%)	0	3(3.0%)

20

【0481】

現在までの臨床データに基づくと、がん患者におけるドムバナリマブの投与は、十分に許容されている。ドムバナリマブに関する現在の安全性プロファイルは、有利な利益／リスクアセスメントを支持し、免疫関連有害事象の低い発生率を示唆する。

30

【0482】

実施例 11：末梢 T 細胞は、ドムバナリマブ＋ジムベレマブ併用療法を受けているヒト対象において枯渇していない

複数の臨床試験は、患者を縦断的に追跡したか、又は患者を追跡しており、ドムバナリマブ単独で、又は 1 つ以上の追加の療法（例えば、ジムベレマブ、エトラマデナント、化学療法など）と組み合わせて治療されている。本実施例は、ドムバナリマブによる治療がヒトにおいて末梢 T 細胞を枯渇させないことを示す。

【0483】

11 人の患者についての白血球細胞数は、治療の 85 日まで追跡された。追加の患者の詳細については表 17 を参照されたい。市販の Trucount チューブ（BD Biosciences）を使用して、投与前及び投与後の全血患者試料において細胞数を評価した。フローサイトメトリーを使用して末梢血 T 細胞及び Treg を検出するために、CD45、CD3、CD4、CD8、CD25、及び CD127 抗体を使用した。抗体カクテル及び 100 µl の全血を Trucount チューブに添加し、ボルテックスし、室温で 15 分間インキュベートした。900 µl の 1X BD FACS Lyse 溶液を用いて、染色した全血を溶解し、続いてボルテックスし、室温で 15 分間インキュベートした。Trucount 技術データシートに詳述されているように、絶対数を計算した。簡潔に述べると、陽性細胞事象の数（X）をビーズ事象の数（Y）で割り、次いで BD Trucount ビーズ濃度（N/V、式中、N は試験当たりのビーズの数であり、V は試

40

50

験体積である)を乗じることによって、細胞集団の絶対数(A)を得た。 $A = X / Y \times N / V$ 。次いで、全血(WB)1 μ l当たりの絶対細胞数を報告した。

【0484】

試料収集が限られているため、全ての患者において絶対細胞数を測定しなかった。一部の患者については、白血球数(絶対細胞数ではない)を最大85日間の治療にわたって追跡した。異なる集団の頻度を親集団と比較して決定し、各時点をベースライン(C1D1投与前)に対して正規化して倍率変化を計算した。

【0485】

図6に示されるように、ジムベレマブ及びドムバナリマブを投与された患者(n=11)におけるCD4+T細胞、CD8+T細胞及びTregの絶対数は、ベースラインと比較して大きく変化しないままであり、ほとんどの変化は、健康なドナーについて観察された範囲内又はその近傍のままであった(n=6、灰色の陰影によって示される)。15mg/kgのAB154 Q3W+360mgのAB122 Q3Wで治療された2人の部分奏効者を含めて、細胞頻度も経時的に安定であった。図7A及び図7Bを参照されたい。これら2人の奏効者に関する追加の情報は、実施例5に提供される。

【表17】

表17.

投与レジメン	適応症
AB154(15mg/kg)Q3W+AB122(960mg)Q6W	子宮内膜がん
	黒色腫
AB154(1500mg)Q4W+AB122(480mg)Q4W	未知の一次
	子宮内膜
	膵臓
	直腸がん
AB154(1200mg)Q3W+AB122(720mg)Q6W	ファロピウス管
	十二指腸腺がん
	結腸がん
	黒色腫
	膵臓体腺がん

【0486】

実施例12:ドムバナリマブは、ヒト対象においてCD8+T細胞及びNK細胞の関与を促進する

本実施例は、ドムバナリマブ単独療法及びドムバナリマブ併用療法が、末梢のCD8+T細胞及びNK細胞に対して測定可能な効果を有することを示す。

【0487】

ドムバナリマブを評価する臨床試験において、Ki-67の発現は、CD8+T細胞増殖及びNK細胞増殖のマーカーとして使用されている。細胞周期に関連する核タンパク質であるKi-67の定量は、特にヒト試料エクスピボにおける細胞増殖を評価するための一般的な方法である。

【0488】

フローサイトメトリーによって全血中で免疫細胞プロファイリングを行った。実施例5又は実施例6に記載される試験に登録された患者について、CD8+T細胞におけるKi67変化を、同様の方法によって全血において評価した。(最小限)CD3、CD8、及びCD56抗体を含む細胞外染色カクテルを500 μ lの全血に添加し、氷上で30分間インキュベートした。これらのマーカーを使用して、両方の試験においてCD8+T細胞(CD3+CD56-CD8+)を同定した。実施例6の試験における患者について、細胞外カクテルはまた、抗原経験メモリーCD8+T細胞集団(CD3+CD56-CD8+CD45RA-CD39+CD103+)を同定するために、CD45RA、CD39、及びCD103抗体を含んでいた。細胞外染色後、全ての血液試料を固定し、1X BD FACS Lys e緩衝液を使用して氷上で20分間溶解し、次いで-80°Cで最大6週間保存した。解凍後、試料を400 $\times$ gで5分間遠心分離して溶解溶液を除去し、PB

S 中で洗浄し、次いで 100 μ l の 1X FoxP3 固定緩衝液中で室温で 1 時間固定及び透過処理した。透過処理した試料を 1X 透過化緩衝液中で洗浄し、25 μ l の 20% 正常マウス血清を用いて室温で 15 分間ブロッキングし、次いで Ki67 抗体を用いて氷上で 30 分間細胞内染色した。最後に、試料を 1X 透過化緩衝液で洗浄し、PBS に再懸濁した後、濾過し、BD FACSCanto サイトメーターでデータを取得した。治療の第 1 のサイクルで観察された最大倍率変化 (C1D1 と C2D29 との間) も、CD8⁺T 細胞上の Ki67 発現について決定した。

【0489】

図 8 に示されるように、実施例 5 に記載される試験に登録された患者は、ドムバナリマブが個々に、又はジムベレマブと組み合わせて投与された場合、循環 CD8⁺T 細胞上の増殖マーカー (Ki67) の増加をしばしば有した。ジムベレマブを単独で、又はドムバナリマブ若しくはドムバナリマブ及びエトラマデナントと組み合わせて投与した場合、PD-L1^{hi} (TPS 50% 以上) 非小細胞肺癌 (NSCLC) を有する実施例 6 の試験に登録された患者においても、増殖中の CD8⁺T 細胞の増加が観察された。このデータセットにおいて、ジムベレマブ及びドムバナリマブ単独療法並びにドムバナリマブとのジムベレマブ併用療法は、2 倍を超える Ki67 変化を有する患者の同様の頻度を示したが、これらの奏効の大きさは変動した。

【0490】

循環 NK 細胞上の Ki67 発現もまた、実施例 6 の試験に登録された患者から得られた試料において評価した。CD8⁺T 細胞と同様に、NK 細胞増殖の増加が、最初の投与後 1~2 週間以内に観察された (図 9A 及び図 9B)。

【0491】

CD39 及び CD103 の共発現は、腫瘍微小環境 (TME) において腫瘍特異的 T 細胞をバイスタンダー T 細胞から区別することができる。ベースラインでは、それらは典型的には末梢に低レベルで存在する。図 9C に示されるように、実施例 6 に記載される研究に登録された対象から得られた試料において、CD45RA-CD8+CD39+CD103+メモリー T 細胞の一過性の増加が、3 つの群における治療の際に末梢において観察された。3 つの試験群間の差は、不十分な試料サイズのために決定することができない。

【0492】

実施例 13-1: 進行性非小細胞肺癌の参加者における免疫療法に基づく組み合わせを評価するための第 2 相非盲検プラットフォーム試験。

第 2 相非盲検プラットフォーム試験を使用して、扁平上皮又は非扁平上皮非小細胞肺癌を有する参加者における他の治療薬とのジムベレマブの安全性及び有効性を調査する。サブ研究 A は、治療未経験、PD-L1 高 (PharmDx 22C3 若しくは 28-8 pharmDx (Dako) による TPS 50% 以上又は SP263 (Ventana) による % 腫瘍細胞 (%TC) 50% 以上)、作用可能なゲノム異常を有さない転移性 NSCLC 患者 (ALK 融合がん遺伝子、作用可能な EGFR 変異、任意の他の腫瘍ゲノム異常の存在又はドライバー変異 (例えば、ROS、BRAF、NTRK) であって、標的療法が地域の保健機関によって承認され利用可能であるもの) を登録する。サブ研究 B は、治療未経験、転移性、扁平上皮又は非扁平上皮 NSCLC 患者であって、作用可能なゲノム異常 (上記参照) を有さないが、PD-L1 状態に限定されない患者を登録する。サブ研究 C は、転移性、扁平上皮又は非扁平上皮 NSCLC 患者であって、以前の療法の 1 又は 2 のラインにおいて抗 PD-(L)1 及び白金系化学療法で疾患の進行が記録されており、既知の作用可能なゲノム異常 (上記参照) を有さない患者を登録する。群 A1: ジムベレマブ 360mg Q3W+ドムバナリマブ 5mg/kg Q3W、群 A2: ジムベレマブ 360mg Q3W+ドムバナリマブ 15mg/kg Q3W、群 A3: ジムベレマブ 480mg Q4W+ドムバナリマブ 1600mg Q4W+クエムリクルスタット 100mg Q2W、群 B1: ジムベレマブ 360mg Q3W+クエムリクルスタット 50mg QW+白金併用化学療法、群 B2: ジムベレマブ 360mg Q3W+ドムバナリマブ 1200mg Q3W+白金併用化学療法、群 B3: ジムベレマブ 360mg

Q 3 W + ドムバナリマブ 1 2 0 0 m g Q 3 W + クエムリクルスタット 5 0 m g Q W + 白金併用化学療法、群 C 1 : ジムベレマブ 3 6 0 m g Q 3 W + ドムバナリマブ 1 2 0 0 m g Q 3 W + ドセタキセル、群 C 2 : ジムベレマブ 3 6 0 m g Q 3 W + クエムリクルスタット 3 0 0 m g Q 3 W + ドセタキセル。評価すべき主要評価項目には、客観的奏効率、安全性及び忍容性が含まれる。副次的評価項目には、無増悪生存期間、奏効期間、全生存期間、及び P K が含まれる。

【 0 4 9 3 】

実施例 1 3 - 2 : 進行性非小細胞肺がんの参加者における免疫療法に基づく組み合わせを評価するための第 2 相非盲検プラットフォーム試験。

第 2 相非盲検プラットフォーム試験を使用して、扁平上皮又は非扁平上皮非小細胞肺がんを有する参加者における他の治験薬とのジムベレマブの安全性及び有効性を調査する。サブ研究 A は、治療未経験、P D - L 1 高 (P h a r m D x 2 2 C 3 若しくは 2 8 - 8 p h a r m D x (D a k o) による T P S 5 0 % 以上又は S P 2 6 3 (V e n t a n a) による % 腫瘍細胞 (% T C) 5 0 % 以上)、作用可能なゲノム異常を有さない転移性 N S C L C 患者 (A L K 融合がん遺伝子、作用可能な E G F R 変異、任意の他の腫瘍ゲノム異常の存在又はドライバー変異 (例えば、R O S、B R A F、N T R K) であって、標的療法が地域の保健機関によって承認され利用可能であるもの) を登録する。サブ研究 B は、治療未経験、転移性、扁平上皮又は非扁平上皮 N S C L C 患者であって、作用可能なゲノム異常 (上記参照) を有さないが、P D - L 1 状態に限定されない患者を登録する。サブ研究 C は、転移性、扁平上皮又は非扁平上皮 N S C L C 患者であって、以前の療法の 1 又は 2 のラインにおいて抗 P D - (L) 1 及び白金系化学療法で疾患の進行が記録されており、既知の作用可能なゲノム異常 (上記参照) を有さない患者を登録する。群 A 1 : ジムベレマブ 3 6 0 m g Q 3 W + ドムバナリマブ 8 0 0 m g Q 3 W、群 A 2 : ジムベレマブ 3 6 0 m g Q 3 W + ドムバナリマブ 1 2 0 0 m g Q 3 W、群 A 3 : ジムベレマブ 3 6 0 m g Q 4 W + クエムリクルスタット 3 0 0 m g Q 3 W、群 B 1 : ジムベレマブ 3 6 0 m g Q 3 W + クエムリクルスタット 3 0 0 m g Q W + 白金併用化学療法、群 B 2 : ジムベレマブ 3 6 0 m g Q 3 W + ドムバナリマブ 1 2 0 0 m g Q 3 W + 白金併用化学療法、群 B 3 : ジムベレマブ 3 6 0 m g Q 3 W + ドムバナリマブ 1 2 0 0 m g Q 3 W + クエムリクルスタット 3 0 0 m g Q W + 白金併用化学療法、群 C 1 : ジムベレマブ 3 6 0 m g Q 3 W + ドムバナリマブ 1 2 0 0 m g Q 3 W + ドセタキセル、群 C 2 : ジムベレマブ 3 6 0 m g Q 3 W + クエムリクルスタット 3 0 0 m g Q 3 W + ドセタキセル。評価すべき主要評価項目には、客観的奏効率、安全性及び忍容性が含まれる。副次的評価項目には、無増悪生存期間、奏効期間、全生存期間、及び P K が含まれる。

【 0 4 9 4 】

主要有効性評価項目は、R E C I S T v 1 . 1 によって決定される、治験責任医師によって評価される完全又は部分奏効の最良総合奏効を有する参加者の割合として定義される客観的奏効率である。副次的有効性評価項目は、疾患制御率 (C R、P R、又は S D の最良総合 R E C I S T 奏効を達成する、ベースラインで測定可能な疾患を有する測定可能な参加者のパーセンテージ)、無増悪生存期間 (治療割り当てから進行又は死亡のいずれか早い方の最初の文書化までの時間)、全生存期間 (治療割り当てから任意の原因による死亡までの時間) 及び奏効期間 (疾患奏効 (C R 又は P R) の最初の文書化から確認された進行又は死亡の最初の文書化までの時間として定義される) を含む。

10

20

30

40

50

【表 18 - 1】

表 18. 全ての治療下で発生した有害事象（ドムバナリマブで治療された割合のみ）。

有害事象の基本語	AB154CSP0001 (N=62)	ARC-7 (N=37)	合計 (N=99)
一任意のAEー	53(85.5%)	31(83.8%)	84(84.8%)
悪心	9(14.5%)	4(10.8%)	13(13.1%)
疲労	9(14.5%)	3(8.1%)	12(12.1%)
下痢	5(8.1%)	5(13.5%)	10(10.1%)
掻痒	6(9.7%)	4(10.8%)	10(10.1%)
貧血	5(8.1%)	4(10.8%)	9(9.1%)
関節痛	4(6.5%)	4(10.8%)	8(8.1%)
背部痛	4(6.5%)	4(10.8%)	8(8.1%)
呼吸困難	4(6.5%)	4(10.8%)	8(8.1%)
発熱	5(8.1%)	3(8.1%)	8(8.1%)
便秘	4(6.5%)	3(8.1%)	7(7.1%)
咳	3(4.8%)	4(10.8%)	7(7.1%)
頭痛	6(9.7%)	1(2.7%)	7(7.1%)
斑状丘疹性発疹	3(4.8%)	4(10.8%)	7(7.1%)
食欲減退	3(4.8%)	3(8.1%)	6(6.1%)
発疹	3(4.8%)	3(8.1%)	6(6.1%)
尿路感染症	5(8.1%)	1(2.7%)	6(6.1%)
腹痛	5(8.1%)	(0.0%)	5(5.1%)
脱水	4(6.5%)	1(2.7%)	5(5.1%)
眩暈	4(6.5%)	1(2.7%)	5(5.1%)
嚥下障害	3(4.8%)	2(5.4%)	5(5.1%)
甲状腺機能低下	4(6.5%)	1(2.7%)	5(5.1%)
筋骨格痛	3(4.8%)	2(5.4%)	5(5.1%)
嘔吐	2(3.2%)	3(8.1%)	5(5.1%)
血中クレアチニン増加	3(4.8%)	1(2.7%)	4(4.0%)
高カリウム血症	2(3.2%)	2(5.4%)	4(4.0%)
低血圧	1(1.6%)	3(8.1%)	4(4.0%)
末梢部浮腫	1(1.6%)	3(8.1%)	4(4.0%)
胸水	1(1.6%)	3(8.1%)	4(4.0%)
小腸閉塞	4(6.5%)	(0.0%)	4(4.0%)
腹部膨満	3(4.8%)	(0.0%)	3(3.0%)
腹水	3(4.8%)	(0.0%)	3(3.0%)
無力症	(0.0%)	3(8.1%)	3(3.0%)
慢性閉塞性肺疾患	(0.0%)	3(8.1%)	3(3.0%)
甲状腺機能亢進	2(3.2%)	1(2.7%)	3(3.0%)
注入関連反応	2(3.2%)	1(2.7%)	3(3.0%)
不眠症	1(1.6%)	2(5.4%)	3(3.0%)
口腔カンジダ症	2(3.2%)	1(2.7%)	3(3.0%)
疼痛	2(3.2%)	1(2.7%)	3(3.0%)
頻脈	1(1.6%)	2(5.4%)	3(3.0%)
腫瘍フレア	3(4.8%)	(0.0%)	3(3.0%)
腹部不快感	2(3.2%)	(0.0%)	2(2.0%)
急性腎臓損傷	(0.0%)	2(5.4%)	2(2.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2(3.2%)	(0.0%)	2(2.0%)
関節炎	2(3.2%)	(0.0%)	2(2.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2(3.2%)	(0.0%)	2(2.0%)
血中アルカリホスファターゼ増加	2(3.2%)	(0.0%)	2(2.0%)
血中ビリルビン増加	1(1.6%)	1(2.7%)	2(2.0%)
錯乱状態	2(3.2%)	(0.0%)	2(2.0%)
せん妄	(0.0%)	2(5.4%)	2(2.0%)
口渇	(0.0%)	2(5.4%)	2(2.0%)
消化不良	1(1.6%)	1(2.7%)	2(2.0%)
側腹部痛	2(3.2%)	(0.0%)	2(2.0%)
ガンマグルタミルトランスフェラーゼ増加	2(3.2%)	(0.0%)	2(2.0%)
喀血	1(1.6%)	1(2.7%)	2(2.0%)
高血糖症	2(3.2%)	(0.0%)	2(2.0%)
高血圧	(0.0%)	2(5.4%)	2(2.0%)
低アルブミン血症	1(1.6%)	1(2.7%)	2(2.0%)
低カリウム血症	1(1.6%)	1(2.7%)	2(2.0%)

10

20

30

40

50

【表 18 - 2】

(表 18 の続き)

有害事象の基本語	AB154CSP0001 (N=62)	ARC-7 (N=37)	合計 (N=99)
免疫媒介性肝炎	2 (3. 2%)	(0. 0%)	2 (2. 0%)
インフルエンザ様疾患	1 (1. 6%)	1 (2. 7%)	2 (2. 0%)
リンパ球減少症	2 (3. 2%)	(0. 0%)	2 (2. 0%)
倦怠感	(0. 0%)	2 (5. 4%)	2 (2. 0%)
筋攣縮	1 (1. 6%)	1 (2. 7%)	2 (2. 0%)
感覚異常	(0. 0%)	2 (5. 4%)	2 (2. 0%)
末梢感覚性ニューロパシー	2 (3. 2%)	(0. 0%)	2 (2. 0%)
肺炎	1 (1. 6%)	1 (2. 7%)	2 (2. 0%)
頻尿	2 (3. 2%)	(0. 0%)	2 (2. 0%)
皮膚感染症	1 (1. 6%)	1 (2. 7%)	2 (2. 0%)
耳鳴	1 (1. 6%)	1 (2. 7%)	2 (2. 0%)
上気道感染症	1 (1. 6%)	1 (2. 7%)	2 (2. 0%)
体重減少	(0. 0%)	2 (5. 4%)	2 (2. 0%)
萎縮性声帯炎(逐語的)	(0. 0%)	1 (2. 7%)	1 (1. 0%)
アシドーシス	(0. 0%)	1 (2. 7%)	1 (1. 0%)
急性呼吸不全	(0. 0%)	1 (2. 7%)	1 (1. 0%)
副腎不全	(0. 0%)	1 (2. 7%)	1 (1. 0%)
脱毛症	1 (1. 6%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)
不安	(0. 0%)	1 (2. 7%)	1 (1. 0%)
失語症	1 (1. 6%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)
心房細動	(0. 0%)	1 (2. 7%)	1 (1. 0%)
房室ブロック1度	1 (1. 6%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)
胆管閉塞症	1 (1. 6%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)
膀胱不快感	(0. 0%)	1 (2. 7%)	1 (1. 0%)
血中コレステロール増加	1 (1. 6%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)
血中乳酸デヒドロゲナーゼ増加	(0. 0%)	1 (2. 7%)	1 (1. 0%)
血圧上昇	1 (1. 6%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)
血中尿素増加	1 (1. 6%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)
気管支炎	(0. 0%)	1 (2. 7%)	1 (1. 0%)
COVID-19	(0. 0%)	1 (2. 7%)	1 (1. 0%)
胆管炎	(0. 0%)	1 (2. 7%)	1 (1. 0%)
尾底骨痛	(0. 0%)	1 (2. 7%)	1 (1. 0%)
認知障害	1 (1. 6%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)
脱水(逐語的)	1 (1. 6%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)
深部静脈血栓症	(0. 0%)	1 (2. 7%)	1 (1. 0%)
糖尿病	1 (1. 6%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)
ドライアイ	(0. 0%)	1 (2. 7%)	1 (1. 0%)
乾燥肌	(0. 0%)	1 (2. 7%)	1 (1. 0%)
感覚異常	1 (1. 6%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)
構音障害	(0. 0%)	1 (2. 7%)	1 (1. 0%)
発声障害	(0. 0%)	1 (2. 7%)	1 (1. 0%)
労作性呼吸困難	(0. 0%)	1 (2. 7%)	1 (1. 0%)
早期満腹感	1 (1. 6%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)
感染性腸炎	1 (1. 6%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)
上腹部不快感	(0. 0%)	1 (2. 7%)	1 (1. 0%)
眼感染症	1 (1. 6%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)
眼掻痒	(0. 0%)	1 (2. 7%)	1 (1. 0%)
転倒	(0. 0%)	1 (2. 7%)	1 (1. 0%)
毛包炎	1 (1. 6%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)
胃腸壁の肥厚	(0. 0%)	1 (2. 7%)	1 (1. 0%)
胃食道逆流性疾患	(0. 0%)	1 (2. 7%)	1 (1. 0%)
全身性浮腫	(0. 0%)	1 (2. 7%)	1 (1. 0%)
緑内障	1 (1. 6%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)
糸球体濾過速度減少	1 (1. 6%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)
舌咽頭神経障害	1 (1. 6%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)
血便	1 (1. 6%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)
血尿	1 (1. 6%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)
頭蓋内出血	1 (1. 6%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)
片麻痺	1 (1. 6%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)

10

20

30

40

50

【表 18 - 3】

(表 18 の続き)

有害事象の基本語	AB154CSP0001 (N=62)	ARC-7 (N=37)	合計 (N=99)
帯状疱疹	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
しゃっくり	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
股関節骨折	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
ホットフラッシュ	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
高尿酸血症	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
感覚鈍麻	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
舌下神経障害	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
低マグネシウム血症	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
低ナトリウム血症	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
感染症	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
注入部位疼痛	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
風経ヘルニア	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
内耳障害	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
腸閉塞	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
黄疸	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
関節腫脹	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
嗜眠	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
肝機能検査値増加	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
局所感染症	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
代謝性アシドーシス	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
粘膜炎症	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
粘液性便	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
肉離れ	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
筋肉緊張	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
筋力低下	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
筋骨格胸痛	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
筋肉痛	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
爪障害	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
鼻粘膜障害	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
頭痛	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
神経痛	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
非心臓性胸痛	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
食欲減退	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
口腔内痛	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
口腔咽頭痛	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
膵炎	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
細菌性腹膜炎	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
光皮膚症	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
胸膜炎性疼痛	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
肺炎	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
湿性咳嗽	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
全身掻痒	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
肺痛	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
発疹掻痒	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
呼吸不全	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
アレルギー性鼻炎	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
鼻漏	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
季節性アレルギー	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
異物感	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
敗血症性ショック	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
洞徐頻脈	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
副鼻腔痛	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
副鼻腔炎	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
痰増加	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
クモ膜下出血	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
トランスアミナーゼ増加	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
腫瘍疼痛	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
尺骨骨折	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
上部消化管出血	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)

【表 18 - 4】

(表 18 の続き)

有害事象の基本語	AB154CSP0001 (N=62)	ARC-7 (N=37)	合計 (N=99)
蕁麻疹	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
膣感染	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
血管圧迫	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
心室頻拍	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)

10

20

30

40

50

【表 19 - 1】

表 19. 全てのドムバナリマブ関連有害事象（ドムバナリマブで治療された集団のみ）

有害事象の基本語	AB154CSP0001 (N=62)	ARC-7 (N=37)	合計 (N=99)
－任意のAE－	32(51.6%)	18(48.6%)	50(50.5%)
掻痒	5(8.1%)	4(10.8%)	9(9.1%)
疲労	4(6.5%)	2(5.4%)	6(6.1%)
悪心	5(8.1%)	1(2.7%)	6(6.1%)
斑状丘疹性発疹	3(4.8%)	3(8.1%)	6(6.1%)
下痢	3(4.8%)	2(5.4%)	5(5.1%)
発熱	3(4.8%)	2(5.4%)	5(5.1%)
関節痛	1(1.6%)	3(8.1%)	4(4.0%)
頭痛	3(4.8%)	1(2.7%)	4(4.0%)
甲状腺機能低下	4(6.5%)	(0.0%)	4(4.0%)
発疹	1(1.6%)	3(8.1%)	4(4.0%)
食欲減退	1(1.6%)	2(5.4%)	3(3.0%)
甲状腺機能亢進	2(3.2%)	1(2.7%)	3(3.0%)
腫瘍フレア	3(4.8%)	(0.0%)	3(3.0%)
背部痛	1(1.6%)	1(2.7%)	2(2.0%)
便秘	1(1.6%)	1(2.7%)	2(2.0%)
免疫媒介性肝炎	2(3.2%)	(0.0%)	2(2.0%)
注入関連反応	1(1.6%)	1(2.7%)	2(2.0%)
倦怠感	(0.0%)	2(5.4%)	2(2.0%)
疼痛	2(3.2%)	(0.0%)	2(2.0%)
肺炎	1(1.6%)	1(2.7%)	2(2.0%)
腹部膨満	1(1.6%)	(0.0%)	1(1.0%)
腹痛	1(1.6%)	(0.0%)	1(1.0%)
副腎不全	(0.0%)	1(2.7%)	1(1.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(1.6%)	(0.0%)	1(1.0%)
貧血	1(1.6%)	(0.0%)	1(1.0%)
関節炎	1(1.6%)	(0.0%)	1(1.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(1.6%)	(0.0%)	1(1.0%)
無力症	(0.0%)	1(2.7%)	1(1.0%)
咳	(0.0%)	1(2.7%)	1(1.0%)
せん妄	(0.0%)	1(2.7%)	1(1.0%)
ドライアイ	(0.0%)	1(2.7%)	1(1.0%)
口渇	(0.0%)	1(2.7%)	1(1.0%)
労作性呼吸困難	(0.0%)	1(2.7%)	1(1.0%)
側腹部痛	1(1.6%)	(0.0%)	1(1.0%)
全身性浮腫	(0.0%)	1(2.7%)	1(1.0%)
ホットフラッシュ	1(1.6%)	(0.0%)	1(1.0%)

10

20

30

40

50

【表 19 - 2】

(表 19 の続き)

有害事象の基本語	AB154CSP0001 (N=62)	ARC-7 (N=37)	合計 (N=99)
高血糖症	1 (1. 6%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)
高カリウム血症	1 (1. 6%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)
低カリウム血症	1 (1. 6%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)
インフルエンザ様疾患	1 (1. 6%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)
注入部位疼痛	(0. 0%)	1 (2. 7%)	1 (1. 0%)
肝機能検査値増加	1 (1. 6%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)
リンパ球減少症	1 (1. 6%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)
筋攣縮	1 (1. 6%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)
筋骨格胸痛	1 (1. 6%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)
筋肉痛	(0. 0%)	1 (2. 7%)	1 (1. 0%)
爪障害	1 (1. 6%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)
鼻粘膜障害	1 (1. 6%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)
口腔内痛	1 (1. 6%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)
肺炎	(0. 0%)	1 (2. 7%)	1 (1. 0%)
感覚異常	(0. 0%)	1 (2. 7%)	1 (1. 0%)
末梢感覚性ニューロパシー	1 (1. 6%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)
全身掻痒	1 (1. 6%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)
肺痛	1 (1. 6%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)
発疹掻痒	1 (1. 6%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)
鼻漏	(0. 0%)	1 (2. 7%)	1 (1. 0%)
トランスアミナーゼ増加	1 (1. 6%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)
腫瘍疼痛	1 (1. 6%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)
嘔吐	(0. 0%)	1 (2. 7%)	1 (1. 0%)

10

20

【表 20 - 1】

表 20. 治療下で発生した重篤な有害事象 (ドムバナリマブで治療された集団のみ) の概要

器官別大分類 基本語	対象曝露の数 (N=99)									
	SAE n (%)					関連するSAE n (%)				
	合計	グレード 1~2	グレード3	グレード4	グレード5	合計	グレード 1~2	グレード3	グレード4	グレード5
一任意のSAE	31 (31. 3%)	6 (6. 1%)	24 (24. 2%)	2 (2. 0%)	3 (3. 0%)	6 (6. 1%)	1 (1. 0%)	5 (5. 1%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)
胃腸障害	7 (7. 1%)	2 (2. 0%)	5 (5. 1%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)
小腸閉塞	4 (4. 0%)	1 (1. 0%)	3 (3. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)
腹痛	1 (1. 0%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)
腹水	1 (1. 0%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)
便秘	1 (1. 0%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)
悪心	1 (1. 0%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)
上部消化管出血	1 (1. 0%)	1 (1. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)
呼吸器、胸部障害及び縦隔障害	7 (7. 1%)	2 (2. 0%)	5 (5. 1%)	1 (1. 0%)	2 (2. 0%)	1 (1. 0%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)
慢性閉塞性肺疾患	2 (2. 0%)	1 (1. 0%)	1 (1. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)
呼吸困難	2 (2. 0%)	1 (1. 0%)	1 (1. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)
胸水	2 (2. 0%)	(0. 0%)	2 (2. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)
急性呼吸不全	1 (1. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)
肺炎	1 (1. 0%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)	1 (1. 0%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)
呼吸不全	1 (1. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)
一般的障害及び投与部位の状態	5 (5. 1%)	1 (1. 0%)	4 (4. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	2 (2. 0%)	1 (1. 0%)	1 (1. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)
疲労	1 (1. 0%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)
全身性浮腫	1 (1. 0%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)
非心臓性胸痛	1 (1. 0%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)
疼痛	1 (1. 0%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)
発熱	1 (1. 0%)	1 (1. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	1 (1. 0%)	1 (1. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)
感染症及び侵襲	5 (5. 1%)	1 (1. 0%)	5 (5. 1%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)
COVID-19	1 (1. 0%)	1 (1. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)	(0. 0%)

30

40

50

【表 20-2】

(表 20 の続き)

器官別大分類 基本語	対象曝露の数 (N=99)									
	SAE n (%)					関連するSAE n (%)				
	合計	グレード 1~2	グレード3	グレード4	グレード5	合計	グレード 1~2	グレード3	グレード4	グレード5
局所感染症	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
細菌性腹膜炎	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
肺炎	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
敗血症性ショック	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
皮膚感染症	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
尿路感染症	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
代謝及び栄養障害	4 (4.0%)	(0.0%)	3 (3.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
アシドーシス	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
食欲減退	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
高カリウム血症	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
低ナトリウム血症	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
肝臓胆管系障害	3 (3.0%)	(0.0%)	3 (3.0%)	(0.0%)	(0.0%)	2 (2.0%)	(0.0%)	2 (2.0%)	(0.0%)	(0.0%)
免疫媒介性肝炎	2 (2.0%)	(0.0%)	2 (2.0%)	(0.0%)	(0.0%)	2 (2.0%)	(0.0%)	2 (2.0%)	(0.0%)	(0.0%)
胆管炎	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
損傷、中毒及び治療合併症	2 (2.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
転倒	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
クモ膜下出血	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
筋骨格及び結合組織障害	2 (2.0%)	(0.0%)	2 (2.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
背部痛	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
筋骨格痛	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
神経系障害	2 (2.0%)	(0.0%)	2 (2.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
頭蓋内出血	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
片麻痺	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
精神障害	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)

10

20

【表 20-3】

(表 20 の続き)

器官別大分類 基本語	対象曝露の数 (N=99)									
	SAE n (%)					関連するSAE n (%)				
	合計	グレード 1~2	グレード3	グレード4	グレード5	合計	グレード 1~2	グレード3	グレード4	グレード5
錯乱状態	1 (1.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
せん妄	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)
心臓障害	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
心室頻拍	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
調査	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)
肝機能検査値増加	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)

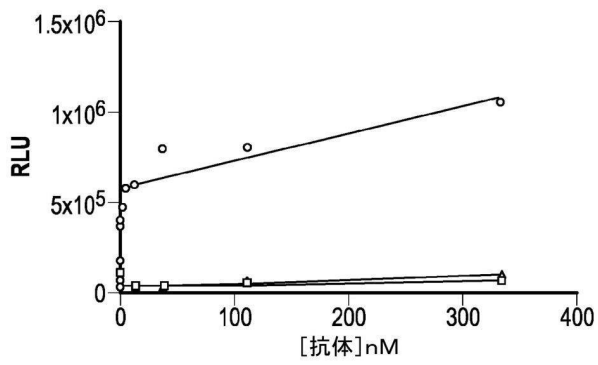
30

40

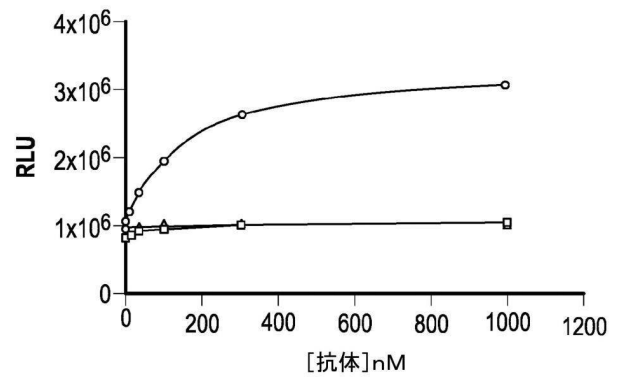
50

【図面】

【図 1 A】

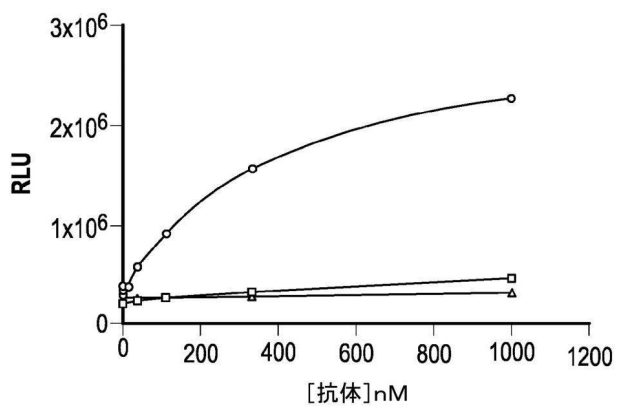


【図 1 B】

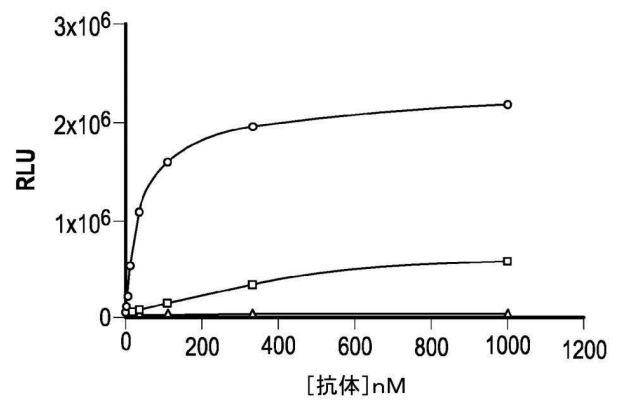


10

【図 1 C】

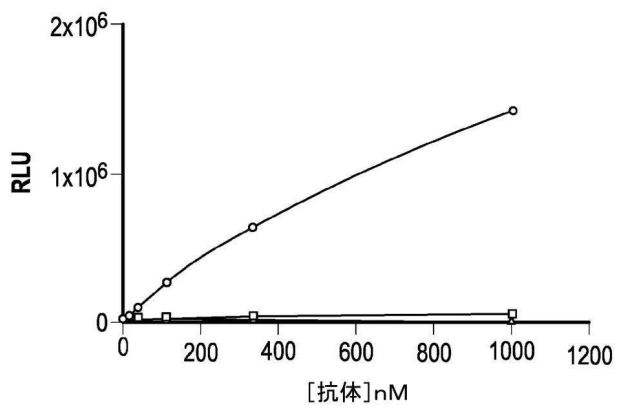


【図 1 D】

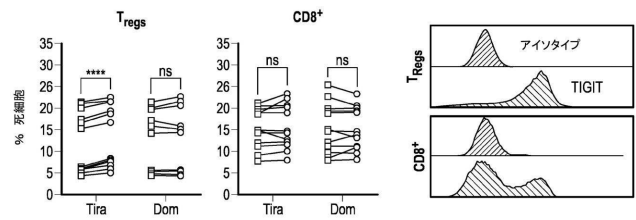


20

【図 1 E】



【図 2】

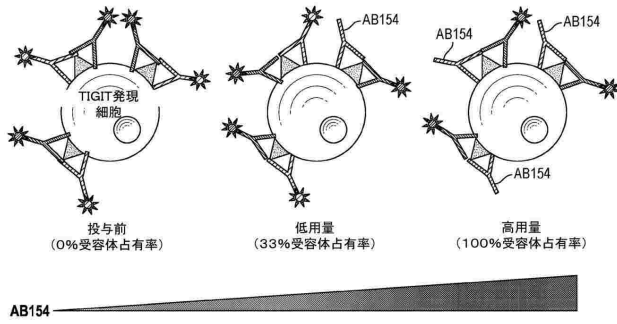


30

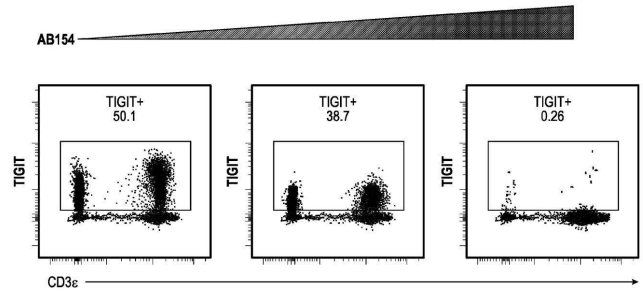
40

50

【図 3 A】

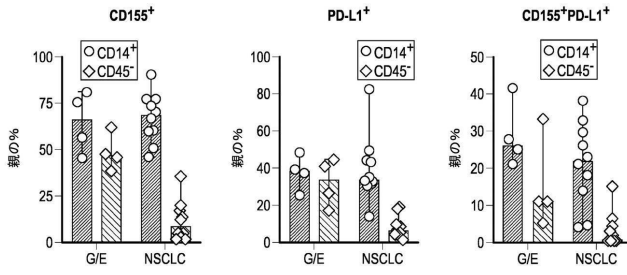


【図 3 B】

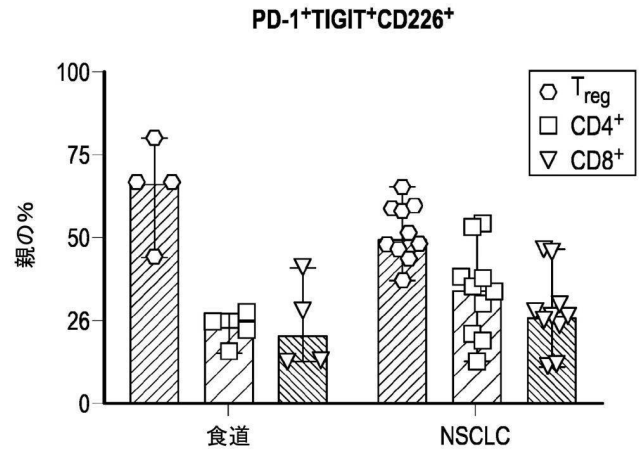


10

【図 4 A - 1】



【図 4 A - 2】



20

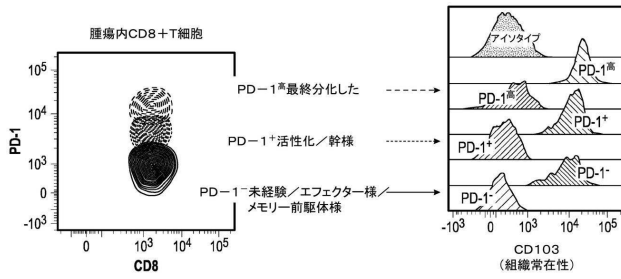
(続き)

30

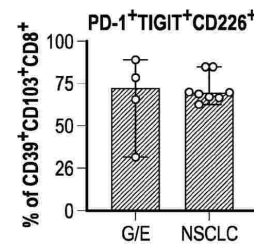
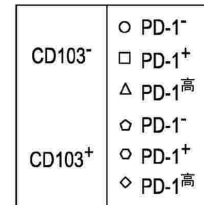
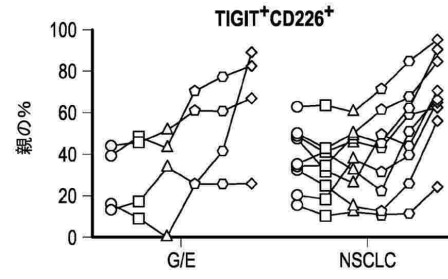
40

50

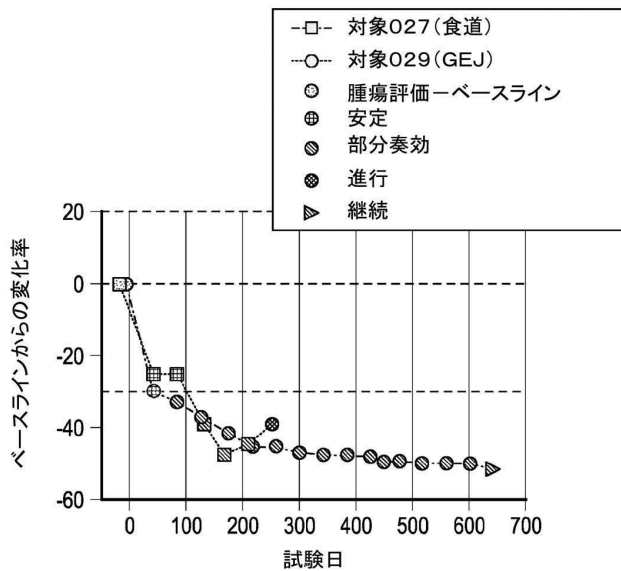
【図 4 B】



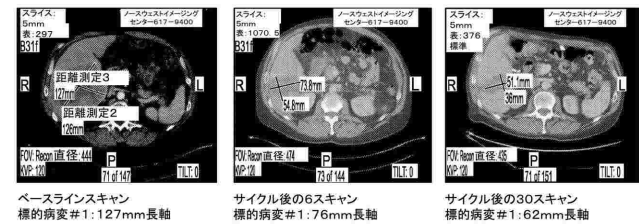
【図 4 C】



【図 5 A】



【図 5 B】



10

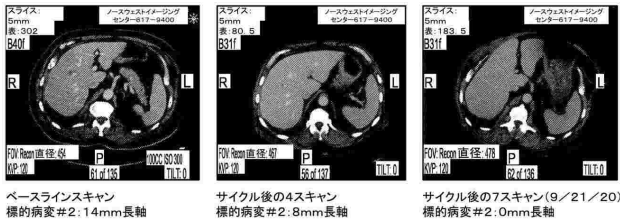
20

30

40

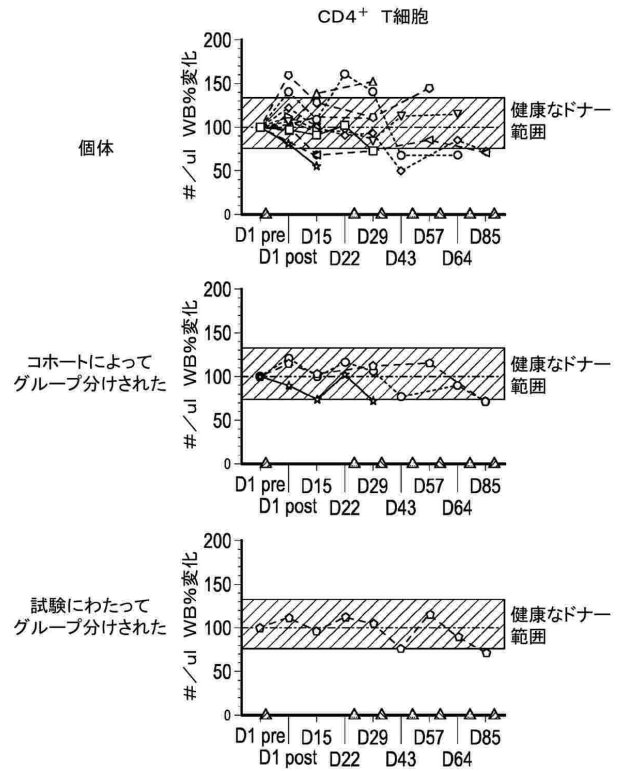
50

【図 5 C】



【図 6 - 1】

△ AB154(15mg/kg Q3W)、
△ AB122(960mg Q6W) △ AB154(1500mg Q4W)、
△ AB122(480mg Q4W) △ AB154(1200mg Q3W)、
△ AB122(720mg Q6W)

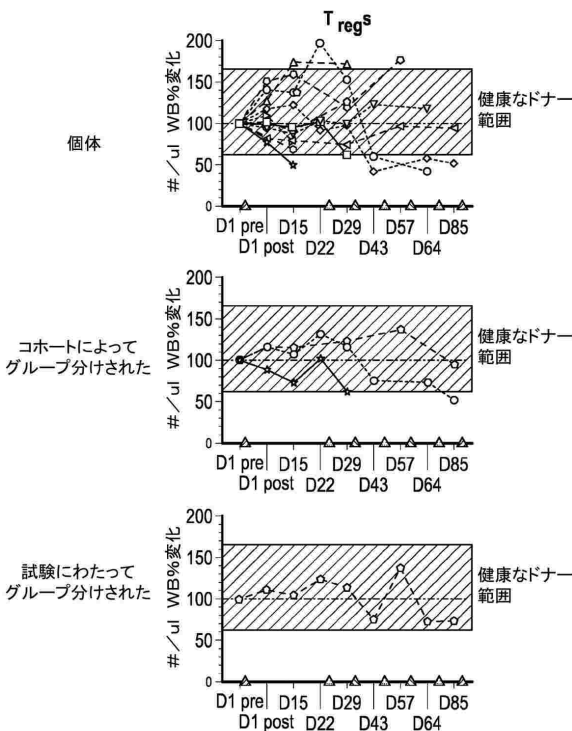


10

20

【図 6 - 2】

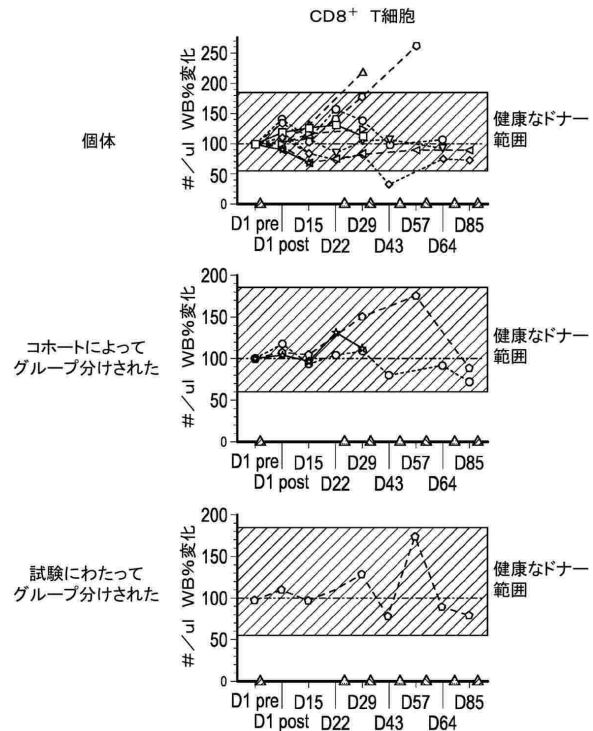
△ AB154(15mg/kg Q3W)、
△ AB122(960mg Q6W) △ AB154(1500mg/kg Q4W)、
△ AB122(480mg Q4W) △ AB154(1200mg/kg Q3W)、
△ AB122(720mg Q6W)



(続き)

【図 6 - 3】

△ AB154(15mg/kg Q3W)、
△ AB122(960mg Q6W) △ AB154(1500mg Q4W)、
△ AB122(480mg Q4W) △ AB154(1200mg Q3W)、
△ AB122(720mg Q6W)



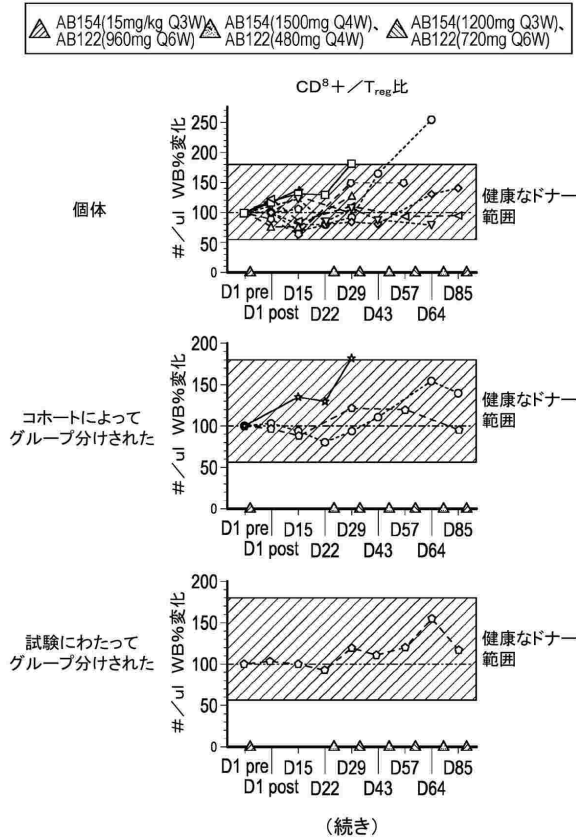
(続き)

30

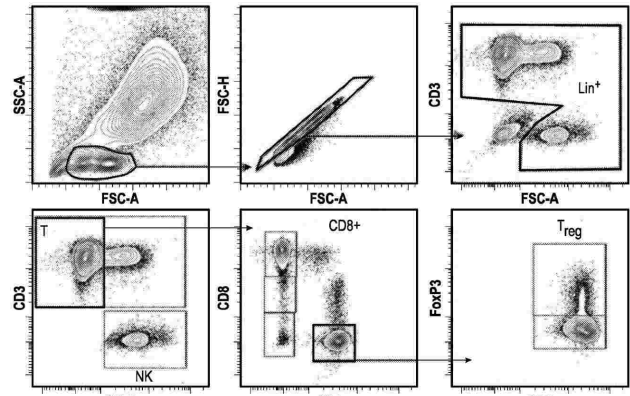
40

50

【図 6 - 4】



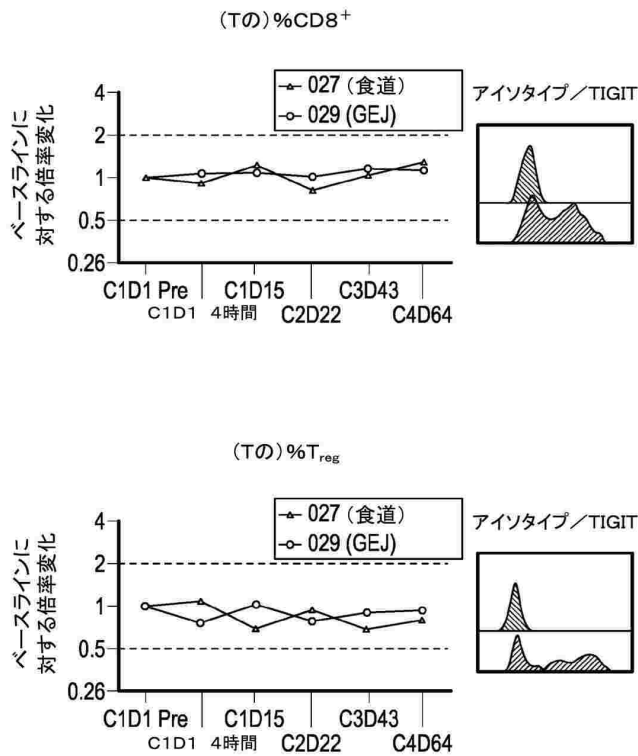
【図 7 A】



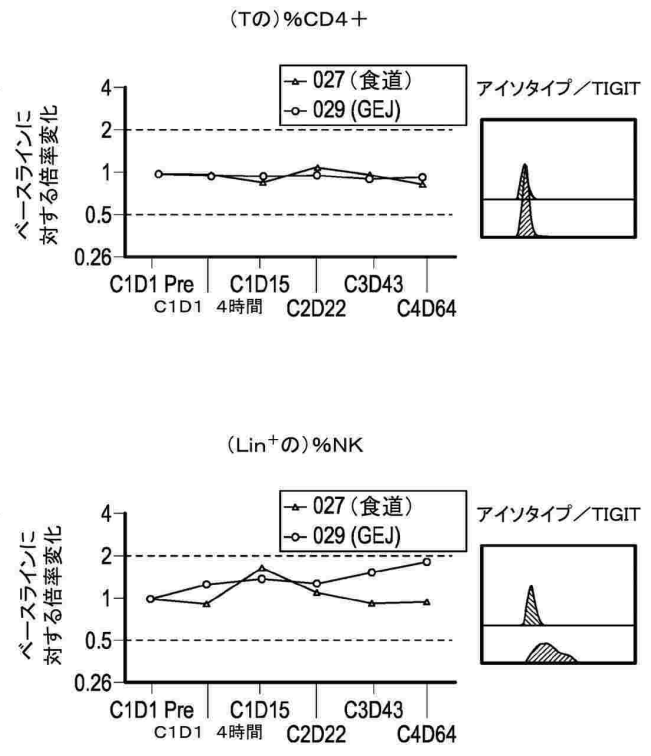
10

20

【図 7 B - 1】



【図 7 B - 2】



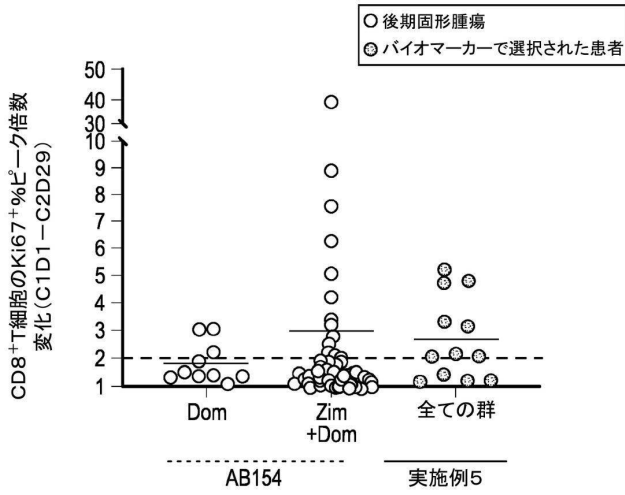
30

40

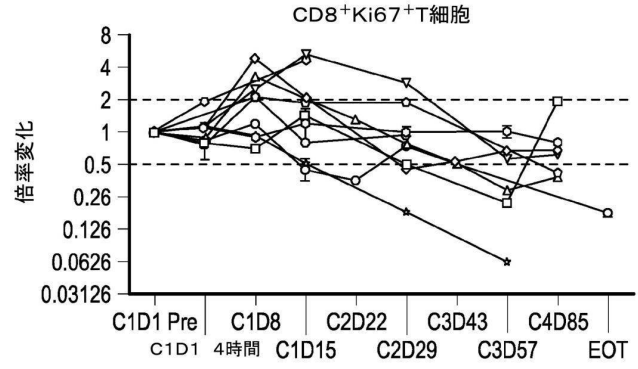
(続き)

50

【図 8】

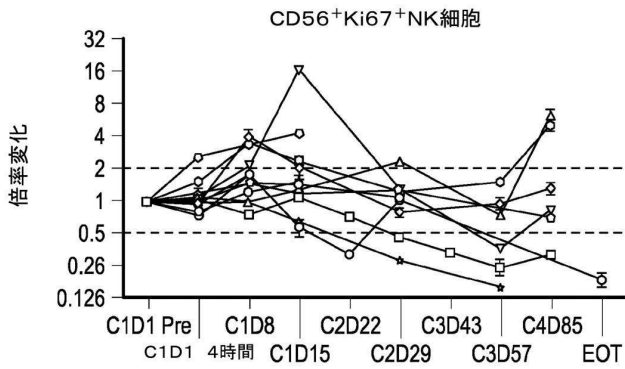


【図 9 A】

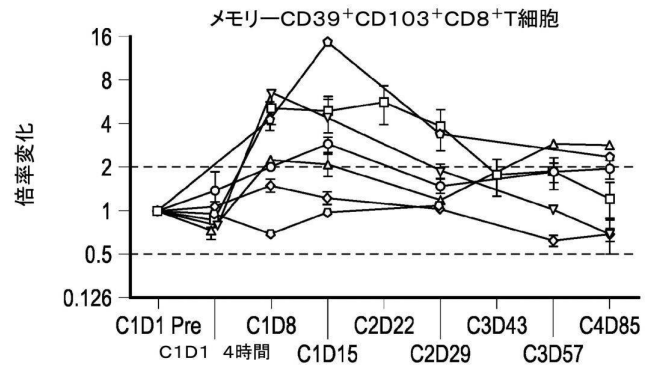


10

【図 9 B】



【図 9 C】



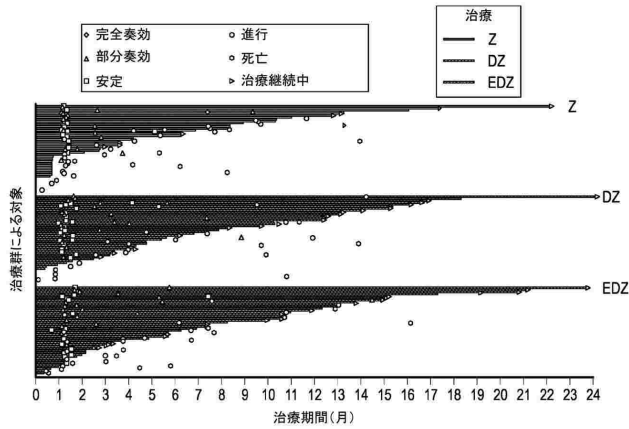
20

30

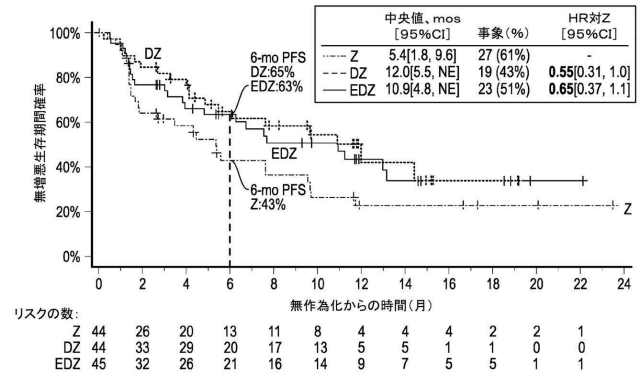
40

50

【図 10】

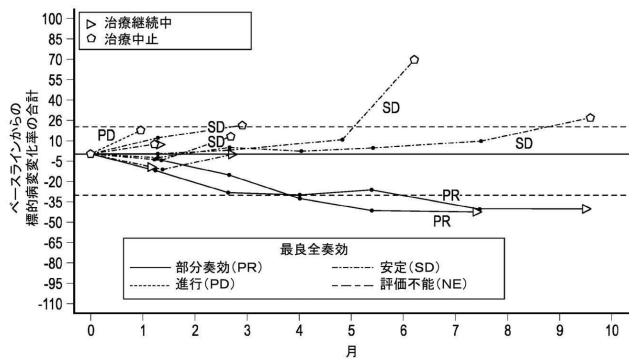


【図 11】



10

【図 12】



20

【配列表】

2025516262000001.xml

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/066451

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	A61K39/395 A61P35/00 C07K16/28 A61K31/506	
ADD.		
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) A61K A61P C07K		
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, Sequence Search, EMBASE, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 114 106 182 A (ZHONGSHAN KANGFARE BIOLOGICAL MEDICINE CO LTD) 1 March 2022 (2022-03-01) paragraphs [0052], [0080], [0083]; claims 1,2,8,17,40,46 ----- -/--	1-26, 30-50, 58-64, 66-76
☒ 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 2 August 2023		Date of mailing of the international search report 11/08/2023
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 Lonnoy, Olivier

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/066451

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GOKHALE PRAFULLA ET AL: "The TIGIT/CD226/CD155 axis and the effects of combining PD-1/PD-L1 blockade with TIGIT-targeting antibody therapy in syngeneic murine glioblastoma models", JOURNAL FOR IMMUNOTHERAPY OF CANCER, vol. 9, no. Suppl 2, 1 November 2021 (2021-11-01), pages A277-A278, XP93069732, DOI: 10.1136/jitc-2021-SITC2021.256 page A277, column 1, paragraph 2, paragraph 4; figure 3 -----	1-3, 8, 9, 15, 17, 20, 21, 30, 31, 73-76
X	DATABASE EMBASE [Online] ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL; 1 October 2021 (2021-10-01), LI Y: "P16.07 ARC-10: Phase 3 Study of Zimberelimab Domvanalimab vs Standard Chemotherapy in Front-Line, PD-L1-High, Metastatic NSCLC", XP002809855, Database accession no. EMB-002015169027 abstract & LI Y: "P16.07 ARC-10: Phase 3 Study of Zimberelimab Domvanalimab vs Standard Chemotherapy in Front-Line, PD-L1-High, Metastatic NSCLC", JOURNAL OF THORACIC ONCOLOGY - ABSTRACTS FROM THE 2021 WORLD CONFERENCE ON LUNG CANCER 20211001 ELSEVIER INC. NLD, vol. 16, no. 10, Supplement, 1 October 2021 (2021-10-01), pages S1018 CONF 20210908 to 20210914 Virtual, Online-2021 Worl, ISSN: 1556-0864 -----	1-4, 8, 9, 20, 21, 25-37, 43, 45, 49-57, 65, 73-76
X	CHAUDHRY A. ET AL: "ARC-7: A phase II study to evaluate the safety and efficacy of zimberelimab alone, AB154 in combination with zimberelimab, and AB154 in combination with zimberelimab and AB928 in front-line, PD-L1 expressing, non-small cell lung cancer (NSCLC)", ANNALS OF ONCOLOGY, vol. 31, 1 September 2020 (2020-09-01), page S897, XP093066165, ISSN: 0923-7534, DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.1733 abstract ----- -/-	1-4, 8, 9, 20, 21, 25-37, 43, 45, 49-57, 65, 73-76

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/066451

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE EMBASE [Online] ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL; 2019, LOPEZ A ET AL: "Characterization of AB154, a humanized, non-depleting [alpha]-TIGIT antibody undergoing clinical evaluation in subjects with advanced solid tumors", XP002809856, Database accession no. EMB-629890306 abstract & LOPEZ A ET AL: "Characterization of AB154, a humanized, non-depleting [alpha]-TIGIT antibody undergoing clinical evaluation in subjects with advanced solid tumors", JOURNAL FOR IMMUNOTHERAPY OF CANCER 2019 BIOMED CENTRAL LTD. NLD, vol. 7, no. Supplement 1, 2019, ISSN: 2051-1426 -----	1-4, 8, 9, 20, 21, 25-37, 43, 45, 49-57, 65, 73-76
A, P	DATABASE EMBASE [Online] ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL; 1 April 2023 (2023-04-01), ZHU B ET AL: "Preclinical pharmacology and safety studies of ZG005: an anti-PD-1/TIGIT bispecific mAb in a phase I clinical trial for advanced tumors", XP002809857, Database accession no. EMB-641466848 abstract & ZHU B ET AL: "Preclinical pharmacology and safety studies of ZG005: an anti-PD-1/TIGIT bispecific mAb in a phase I clinical trial for advanced tumors", CANCER RESEARCH 20230401 AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH INC. NLD, vol. 83, no. 7, Supplement, 1 April 2023 (2023-04-01), ISSN: 1538-7445 ----- -/--	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/066451

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,P	Kelsey E.S.G. et al: "Anti-TIGIT Antibodies Promote Immune Activation Relevant to Targeting Stem-like and Tumor-specific T Cells in Combination With Anti-PD-1", Poster presented at the Meeting of the American Association of Immunologists, Portland, Oregon, May 6-10, 2022 , 6 May 2022 (2022-05-06), XP002809858, Retrieved from the Internet: URL:https://arcusbio.com/wp-content/uploads/2022/05/2022-AAI-TIGIT-Poster.pdf [retrieved on 2023-08-01] the whole document -----	1
X,P	WO 2022/229919 A2 (MEDIMMUNE LLC [US]) 3 November 2022 (2022-11-03) claims 1,21-25,36,59; examples 2-6 -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2023/066451

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.
- b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)).
- ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2023/066451

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CN 114106182 A	01-03-2022	NONE	
WO 2022229919 A2	03-11-2022	TW 202309086 A	01-03-2023
		US 2022411509 A1	29-12-2022
		WO 2022229919 A2	03-11-2022

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 31/282 (2006.01)
 A 6 1 K 33/243 (2019.01)
 A 6 1 K 31/519 (2006.01)
 A 6 1 K 31/7068 (2006.01)
 A 6 1 K 31/337 (2006.01)
 A 6 1 P 35/04 (2006.01)
 A 6 1 K 47/22 (2006.01)
 A 6 1 K 9/08 (2006.01)
 A 6 1 K 47/26 (2006.01)
 A 6 1 K 47/02 (2006.01)
 C 0 7 K 16/28 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 2 1
 A 6 1 K 39/395 T
 A 6 1 K 39/395 E
 A 6 1 K 31/513
 A 6 1 K 31/282
 A 6 1 K 33/243
 A 6 1 K 31/519
 A 6 1 K 31/7068
 A 6 1 K 31/337
 A 6 1 P 35/04
 A 6 1 K 47/22
 A 6 1 K 9/08
 A 6 1 K 47/26
 A 6 1 K 47/02
 C 0 7 K 16/28

4 H 0 4 5

(32)優先日 令和4年12月16日(2022.12.16)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

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

弁護士 山本 健策

(72)発明者 フォスター, ポール ジー.

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 5 4 5, ハイワード, ポイント エデン ウェイ 3 9 2
 8, アーカス バイオサイエンシズ インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ゴティエ, ケルシー シビック

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 5 4 5, ハイワード, ポイント エデン ウェイ 3 9 2
 8, アーカス バイオサイエンシズ インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ハエン, ファン カルロス

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 5 4 5, ハイワード, ポイント エデン ウェイ 3 9 2
 8, アーカス バイオサイエンシズ インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 サイト, リサ シー.

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 5 4 5, ハイワード, ポイント エデン ウェイ 3 9 2
 8, アーカス バイオサイエンシズ インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ウォーカー, ナイジェル ペラム クリントン

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 5 4 5, ハイワード, ポイント エデン ウェイ 3 9 2
 8, アーカス バイオサイエンシズ インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ウォルターズ, マシュー ジェイ.

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 5 4 5, ハイワード, ポイント エデン ウェイ 3 9 2
 8, アーカス バイオサイエンシズ インコーポレイテッド 気付

F ターム (参考) 4C076 AA12 BB11 CC27 DD09 DD23 DD38 DD60Z DD67 EE23 FF61

4C084 AA19 MA02 MA05 MA17 MA66 NA06 NA14 ZB26 ZC41 ZC75

4C085 AA13 AA14 BB36 CC22 CC23 EE01 EE03 EE05 GG01

4C086 AA01 AA02 BA02 BC43 CB05 CB09 EA17 HA12 HA24 HA26

HA28 MA01 MA02 MA03 MA04 MA05 MA17 MA66 NA06 NA14 ZB26

F ターム (参考)

ZC41 ZC75
4C206 AA01 AA02 JB16 KA01 MA01 MA02 MA03 MA04 MA05 MA37
MA86 NA06 NA14 ZB26 ZC41 ZC75
4H045 AA11 AA30 BA09 DA76 EA20