

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7550794号
(P7550794)

(45)発行日 令和6年9月13日(2024.9.13)

(24)登録日 令和6年9月5日(2024.9.5)

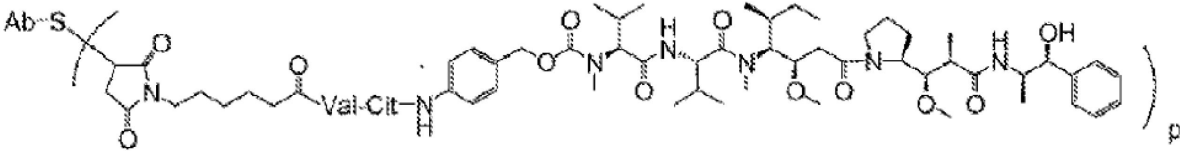
(51)国際特許分類		F I		
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	N Z N A
A 6 1 K	31/454 (2006.01)	A 6 1 K	31/454	
A 6 1 K	47/68 (2017.01)	A 6 1 K	47/68	
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
請求項の数 69 (全166頁)				
(21)出願番号	特願2021-567796(P2021-567796)	(73)特許権者	509012625	
(86)(22)出願日	令和2年5月13日(2020.5.13)		ジェネンテック, インコーポレイテッド	
(65)公表番号	特表2022-536602(P2022-536602 A)		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウス サンフランシスコ ディーエヌエー ウェイ 1	
(43)公表日	令和4年8月18日(2022.8.18)	(74)代理人	110002077	
(86)国際出願番号	PCT/US2020/032745		園田・小林弁理士法人	
(87)国際公開番号	WO2020/232169	(72)発明者	ムシック, リサ	
(87)国際公開日	令和2年11月19日(2020.11.19)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 0, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー ウェイ 1, シー/オー	
審査請求日	令和4年4月15日(2022.4.15)	(72)発明者	ジェネンテック, インコーポレイテッド	
(31)優先権主張番号	62/847,847		ヒラタ, ジェイミー ハルエ	
(32)優先日	令和1年5月14日(2019.5.14)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 0, サウス サンフランシスコ, デ	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		最終頁に続く	
(31)優先権主張番号	62/855,869			
(32)優先日	令和1年5月31日(2019.5.31)			
	最終頁に続く			

(54)【発明の名称】 濾胞性リンパ腫を処置するための抗CD79B免疫複合体の使用法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

濾胞性リンパ腫（FL）の処置を必要とするヒトにおける濾胞性リンパ腫（FL）を、レナリドミド及び免疫複合体との組み合わせで処置するための医薬であって、有効量のオビヌツズマブを含み、前記免疫複合体は、以下の式



10

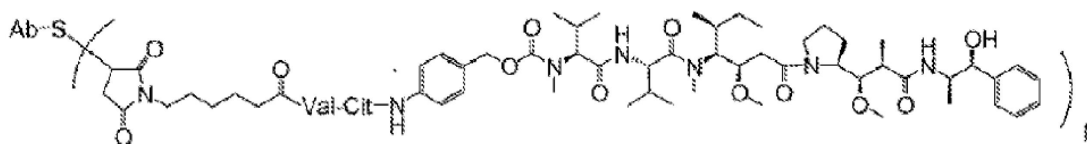
を含み、
式中A bは、(i) 配列番号 1 9 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン（V H）と、
(i i) 配列番号 2 0 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン（V L）とを含む抗CD79 b抗体であり、
pが1～8であり、
前記免疫複合体が、約1.4mg/kgの用量で投与され、
前記レナリドミドが、約20mgの用量で投与され、
前記オビヌツズマブが、約1000mgの用量で投与され、

20

前記ヒトが、前記処置後に少なくとも完全奏効（ＣＲ）を達成する、医薬。

【請求項２】

濾胞性リンパ腫（ＦＬ）の処置を必要とするヒトにおける濾胞性リンパ腫（ＦＬ）を、レナリドミド及びオビヌツズマブとの組み合わせで処置するための医薬であって、以下の式



10

を含む有効量の免疫複合体であって、

式中Abは、（i）配列番号１９のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン（VH）と、（ii）配列番号２０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン（VL）とを含む抗CD79b抗体であり、

pが１～８である、免疫複合体を含み、

前記免疫複合体が、約１．４mg／kgの用量で投与され、

前記レナリドミドが、約２０mgの用量で投与され、

前記オビヌツズマブが、約１０００mgの用量で投与され、

前記ヒトが、前記処置後に少なくとも完全奏効（ＣＲ）を達成する、医薬。

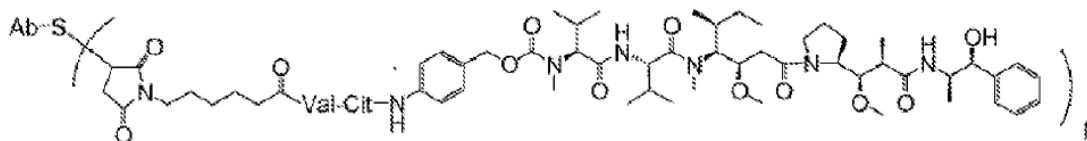
20

【請求項３】

濾胞性リンパ腫（ＦＬ）の処置を必要とするヒトにおける濾胞性リンパ腫（ＦＬ）を、オビヌツズマブ及び免疫複合体との組み合わせで処置するための医薬であって、

有効量のレナリドミドを含み、

前記免疫複合体は、以下の式



30

を含み、

式中Abは、（i）配列番号１９のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン（VH）と、（ii）配列番号２０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン（VL）とを含む抗CD79b抗体であり、

pが１～８であり、

前記免疫複合体が、約１．４mg／kgの用量で投与され、

前記レナリドミドが、約２０mgの用量で投与され、

前記オビヌツズマブが、約１０００mgの用量で投与され、

前記ヒトが、前記処置後に少なくとも完全奏効（ＣＲ）を達成する、医薬。

40

【請求項４】

処置された複数のヒトのうち、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、又は少なくとも７５％の前記ヒトが完全奏効を達成する、請求項１から３のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項５】

前記抗CD79b抗体が、（i）配列番号３６のアミノ酸配列を含む重鎖と、（ii）配列番号３５のアミノ酸配列を含む軽鎖とを含む、請求項１から４のいずれか一項に記載の医薬。

50

【請求項 6】

前記免疫複合体が、ポラツズマブベドチンである、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 7】

前記免疫複合体、前記レナリドミド及び前記オビヌツズマブが、誘導期中に少なくとも 6 回の 28 日間サイクルにわたって投与され、

最初の 28 日間サイクルにおいて、前記免疫複合体が、1 日目に約 1.4 mg / kg の用量で静脈内投与され、前記レナリドミドが、1～21 日目のそれぞれに約 20 mg の用量で経口投与され、前記オビヌツズマブが、1、8、及び 15 日目のそれぞれに約 1000 mg の用量で静脈内投与され、

第 2、第 3、第 4、第 5、及び第 6 の 28 日間サイクルのそれぞれにおいて、前記免疫複合体が、1 日目に約 1.4 mg / kg の用量で静脈内投与され、前記レナリドミドが、1～21 日目のそれぞれに約 20 mg の用量で経口投与され、前記オビヌツズマブが、1 日目に約 1000 mg の用量で静脈内投与される、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 8】

前記免疫複合体、前記レナリドミド及び前記オビヌツズマブが、順次投与される、請求項 7 に記載の医薬。

【請求項 9】

前記最初の 28 日間サイクルにおいて、1 日目に、前記レナリドミドが前記オビヌツズマブの前に投与され、前記オビヌツズマブが前記免疫複合体の前に投与され、8 日目及び 15 日目のそれぞれに、前記レナリドミドが前記オビヌツズマブの前に投与され、

前記第 2、第 3、第 4、第 5、及び第 6 の 28 日間サイクルのそれぞれにおいて、1 日目に、前記レナリドミドが前記オビヌツズマブの前に投与され、前記オビヌツズマブが前記免疫複合体の前に投与される、請求項 8 に記載の医薬。

【請求項 10】

前記レナリドミド及び前記オビヌツズマブが、前記第 6 の 28 日間サイクルの後の維持期中にさらに投与される、請求項 7 から 9 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 11】

前記レナリドミドが、前記第 6 の 28 日間サイクル後の前記維持期中の各月の 1～21 日目のそれぞれに約 10 mg の用量で経口投与され、前記オビヌツズマブが、前記第 6 の 28 日間サイクル後の前記維持期中の隔月の 1 日目に約 1000 mg の用量で静脈内投与される、請求項 10 に記載の医薬。

【請求項 12】

前記レナリドミドが、前記第 6 の 28 日間サイクル後の前記維持期中に最大 12 ヶ月間投与される、請求項 11 に記載の医薬。

【請求項 13】

前記オビヌツズマブが、前記第 6 の 28 日間サイクル後の前記維持期中に最大 24 ヶ月間投与される、請求項 11 又は 12 に記載の医薬。

【請求項 14】

前記レナリドミド及び前記オビヌツズマブが、前記第 6 の 28 日間サイクル後の前記維持期中に順次投与される、請求項 10 から 13 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 15】

前記第 6 の 28 日間サイクル後の前記維持期中の第 1、第 3、第 5、第 7、第 9、及び第 11 ヶ月のそれぞれの 1 日目に、前記レナリドミドが前記オビヌツズマブの前に投与される、請求項 14 に記載の医薬。

【請求項 16】

濾胞性リンパ腫（FL）の処置を必要とするヒトにおける濾胞性リンパ腫（FL）を、レナリドミド及び免疫複合体との組み合わせで処置するための医薬であって、有効量のオビヌツズマブを含み、

10

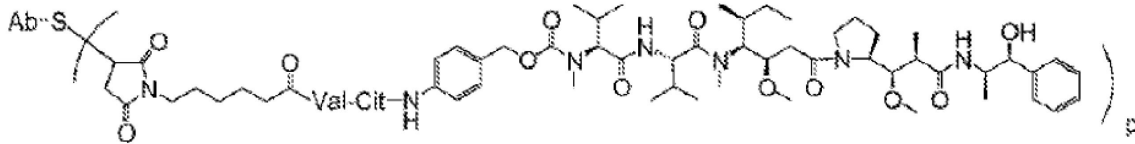
20

30

40

50

前記免疫複合体は、以下の式



を含み、

式中A bは、(i) 配列番号 1 9 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン (V H) と、
(i i) 配列番号 2 0 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン (V L) とを含む抗 C D 7
 9 b 抗体であり、

p が 1 ～ 8 であり、

前記免疫複合体が、約 1 . 4 m g / k g の用量で投与され、

前記レナリドミドが、約 2 0 m g の用量で投与され、

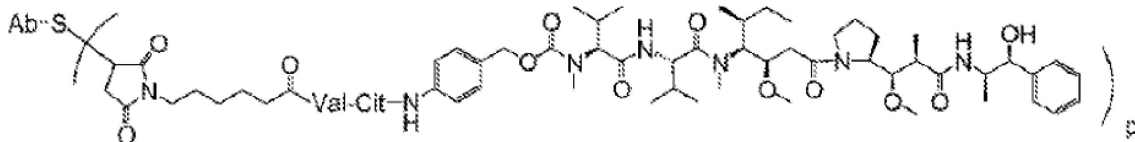
前記オビヌツズマブが、約 1 0 0 0 m g の用量で投与され、

前記ヒトが、少なくとも約 1 2 ヶ月以内に疾患の進行を示さない、医薬。

【請求項 1 7】

濾胞性リンパ腫 (F L) の処置を必要とするヒトにおける濾胞性リンパ腫 (F L) を、
 レナリドミド及びオビヌツズマブとの組み合わせで処置するための医薬であって、

以下の式



を含む有効量の免疫複合体であって、

式中A bは、(i) 配列番号 1 9 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン (V H) と、
(i i) 配列番号 2 0 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン (V L) とを含む抗 C D 7
 9 b 抗体であり、

p が 1 ～ 8 である、免疫複合体

を含み、

前記免疫複合体が、約 1 . 4 m g / k g の用量で投与され、

前記レナリドミドが、約 2 0 m g の用量で投与され、

前記オビヌツズマブが、約 1 0 0 0 m g の用量で投与され、

前記ヒトが、少なくとも約 1 2 ヶ月以内に疾患の進行を示さない、

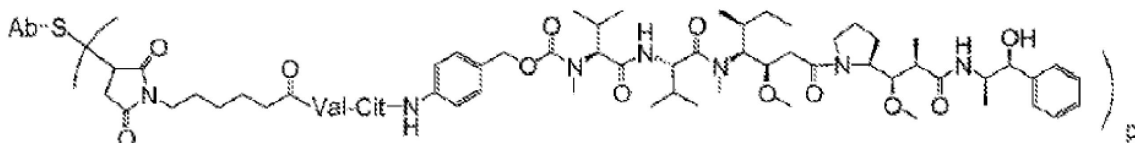
医薬。

【請求項 1 8】

濾胞性リンパ腫 (F L) の処置を必要とするヒトにおける濾胞性リンパ腫 (F L) を、
 オビヌツズマブ及び免疫複合体との組み合わせで処置するための医薬であって、

有効量のレナリドミドを含み、

前記免疫複合体は、以下の式



を含み、

式中A bは、(i) 配列番号 1 9 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン (V H) と、

(i i) 配列番号 20 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン (V L) とを含む抗 C D 7 9 b 抗体であり、

p が 1 ～ 8 であり、

前記免疫複合体が、約 1 . 4 m g / k g の用量で投与され、

前記レナリドミドが、約 20 m g の用量で投与され、

前記オビヌツズマブが、約 1000 m g の用量で投与され、

前記ヒトが、少なくとも約 12 ヶ月以内に疾患の進行を示さない、医薬。

【請求項 19】

前記ヒトが、前記免疫複合体、前記レナリドミド及び前記オビヌツズマブによる処置の開始後少なくとも約 12 ヶ月以内に疾患の進行を示さない、請求項 16 から 18 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 20】

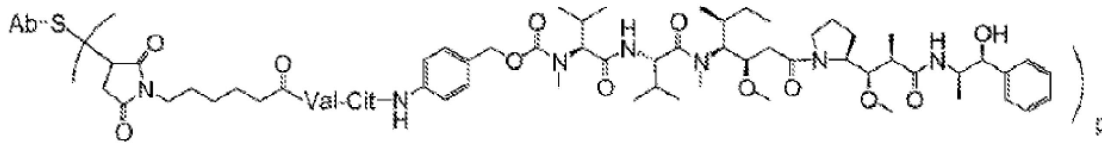
処置された複数のヒトのうち、少なくとも 75 %、少なくとも 80 %、少なくとも 85 %、又は少なくとも 90 % の前記ヒトが、前記免疫複合体、前記レナリドミド、及び前記オビヌツズマブによる処置の開始後少なくとも約 12 ヶ月以内に疾患の進行を示さない、請求項 1 から 19 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 21】

濾胞性リンパ腫 (F L) の処置を必要とするヒトにおける濾胞性リンパ腫 (F L) を、レナリドミド及び免疫複合体との組み合わせで処置するための医薬であって、

有効量のオビヌツズマブを含み、

前記免疫複合体は、以下の式



を含み、

式中 A b は、 (i) 配列番号 19 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン (V H) と、 (i i) 配列番号 20 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン (V L) とを含む抗 C D 7 9 b 抗体であり、

p が 1 ～ 8 であり、

前記免疫複合体が、約 1 . 4 m g / k g の用量で投与され、

前記レナリドミドが、約 20 m g の用量で投与され、

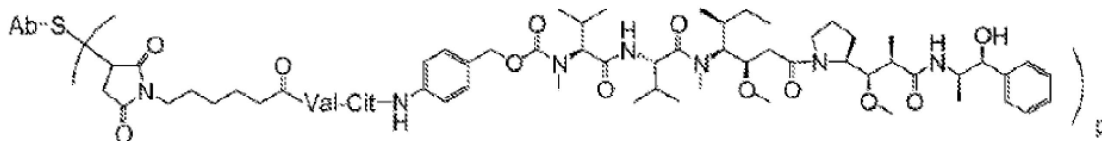
前記オビヌツズマブが、約 1000 m g の用量で投与され、

前記ヒトが、12 ヶ月の無増悪生存期間を示す、医薬。

【請求項 22】

濾胞性リンパ腫 (F L) の処置を必要とするヒトにおける濾胞性リンパ腫 (F L) を、レナリドミド及びオビヌツズマブとの組み合わせで処置するための医薬であって、

以下の式



を含む有効量の免疫複合体であって、

式中 A b は、 (i) 配列番号 19 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン (V H) と、 (i i) 配列番号 20 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン (V L) とを含む抗 C D 7 9 b 抗体であり、

p が 1 ～ 8 である、免疫複合体
を含み、

前記免疫複合体が、約 1.4 mg / kg の用量で投与され、

前記レナリドミドが、約 20 mg の用量で投与され、

前記オビヌツズマブが、約 1000 mg の用量で投与され、

前記ヒトが、12ヶ月の無増悪生存期間を示す、

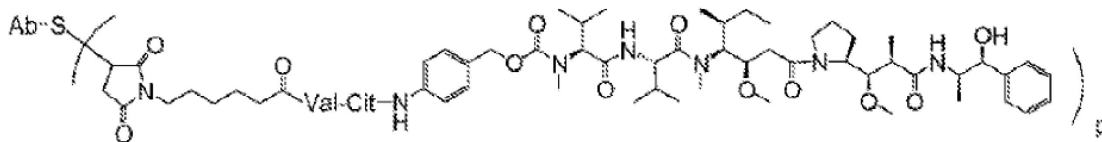
医薬。

【請求項 23】

濾胞性リンパ腫（FL）の処置を必要とするヒトにおける濾胞性リンパ腫（FL）を、
オビヌツズマブ及び免疫複合体との組み合わせで処置するための医薬であって、

有効量のレナリドミドを含み、

前記免疫複合体は、以下の式



を含み、

式中 Ab は、(i) 配列番号 19 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン（VH）と、
(ii) 配列番号 20 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン（VL）とを含む抗 CD7
9b 抗体であり、

p が 1 ～ 8 であり、

前記免疫複合体が、約 1.4 mg / kg の用量で投与され、

前記レナリドミドが、約 20 mg の用量で投与され、

前記オビヌツズマブが、約 1000 mg の用量で投与され、

前記ヒトが、12ヶ月の無増悪生存期間を示す、医薬。

【請求項 24】

前記ヒトが、前記免疫複合体、前記レナリドミド及び前記オビヌツズマブによる処置の
開始後に測定される 12ヶ月の無増悪生存期間を示す、請求項 21 から 23 のいずれか一
項に記載の医薬。

【請求項 25】

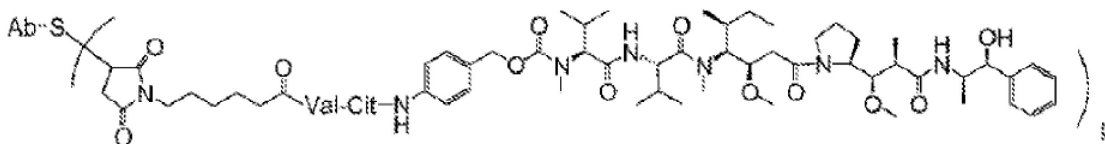
処置された複数のヒトのうち、前記免疫複合体、前記レナリドミド及び前記オビヌツズ
マブによる処置の開始後に測定される 12ヶ月の無増悪生存率が、少なくとも 75%、少
なくとも 80%、少なくとも 85%、又は少なくとも 90% である、請求項 1 から 24 の
いずれか一項に記載の医薬。

【請求項 26】

濾胞性リンパ腫（FL）の処置を必要とするヒトにおける濾胞性リンパ腫を、レナリド
ミド及び免疫複合体との組み合わせで処置するための医薬であって、

有効量のオビヌツズマブを含み、

前記免疫複合体は、以下の式



を含み、

式中 Ab は、(i) 配列番号 19 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン（VH）と、
(ii) 配列番号 20 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン（VL）とを含む抗 CD7

9 b 抗体であり、

p が 2 ～ 5 であり、

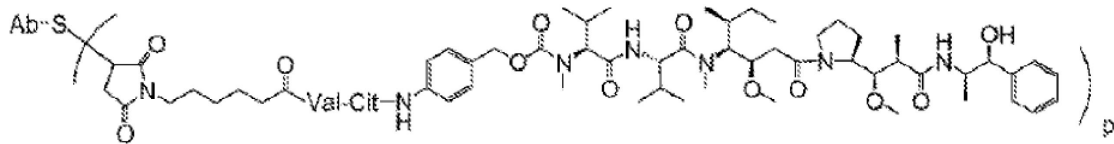
前記免疫複合体は、約 1.4 mg / kg の用量で投与され、前記レナリドミドは、約 20 mg の用量で投与され、前記オビヌツズマブは、約 1000 mg の用量で投与され、

前記ヒトが、前記処置後に少なくとも完全奏効（CR）を達成する、医薬。

【請求項 27】

濾胞性リンパ腫（FL）の処置を必要とするヒトにおける濾胞性リンパ腫を、レナリドミド及びオビヌツズマブとの組み合わせで処置するための医薬であって、

以下の式



10

を含む有効量の免疫複合体であって、

式中 Ab は、（i）配列番号 19 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン（VH）と、（ii）配列番号 20 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン（VL）とを含む抗 CD79 b 抗体であり、

p が 2 ～ 5 である、免疫複合体

を含み、前記免疫複合体は、約 1.4 mg / kg の用量で投与され、前記レナリドミドは、約 20 mg の用量で投与され、前記オビヌツズマブは、約 1000 mg の用量で投与され、

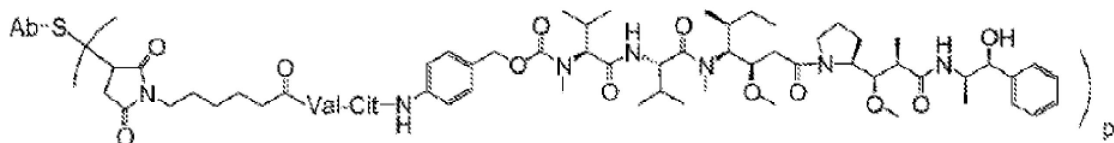
前記ヒトが、前記処置後に少なくとも完全奏効（CR）を達成する、医薬。

【請求項 28】

濾胞性リンパ腫（FL）の処置を必要とするヒトにおける濾胞性リンパ腫を、オビヌツズマブ及び免疫複合体との組み合わせで処置するための医薬であって、

有効量のレナリドミドを含み、

前記免疫複合体は、以下の式



30

を含み、

式中 Ab は、（i）配列番号 19 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン（VH）と、（ii）配列番号 20 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン（VL）とを含む抗 CD79 b 抗体であり、

p が 2 ～ 5 であり、

前記免疫複合体は、約 1.4 mg / kg の用量で投与され、前記レナリドミドは、約 20 mg の用量で投与され、前記オビヌツズマブは、約 1000 mg の用量で投与され、

前記ヒトが、前記処置後に少なくとも完全奏効（CR）を達成する、医薬。

【請求項 29】

処置された複数のヒトのうち、少なくとも 60 %、少なくとも 65 %、少なくとも 70 %、又は少なくとも 75 % の前記ヒトが完全奏効を達成する、請求項 26 から 28 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 30】

p が 3 ～ 4 である、請求項 26 から 29 のいずれか一項に記載の医薬。

50

【請求項 3 1】

前記抗体が、(i) 配列番号 3 6 のアミノ酸配列を含む重鎖と、(ii) 配列番号 3 5 のアミノ酸配列を含む軽鎖とを含む、請求項 2 6 から 3 0 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 3 2】

前記免疫複合体が、ポラツズマブベドチンである、請求項 2 6 から 3 1 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 3 3】

前記免疫複合体、前記レナリドミド及び前記オビヌツズマブが、誘導期中に少なくとも 6 回の 2 8 日間サイクルにわたって投与され、

最初の 2 8 日間サイクルにおいて、前記免疫複合体が、1 日目に約 1 . 4 m g / k g の用量で静脈内投与され、前記レナリドミドが、1 ~ 2 1 日目のそれぞれに約 2 0 m g の用量で経口投与され、前記オビヌツズマブが、1、8、及び 1 5 日目のそれぞれに約 1 0 0 0 m g の用量で静脈内投与され、

第 2、第 3、第 4、第 5、及び第 6 の 2 8 日間サイクルのそれぞれにおいて、前記免疫複合体が、1 日目に約 1 . 4 m g / k g の用量で静脈内投与され、前記レナリドミドが、1 ~ 2 1 日目のそれぞれに約 2 0 m g の用量で経口投与され、前記オビヌツズマブが、1 日目に約 1 0 0 0 m g の用量で静脈内投与される、請求項 2 6 から 3 2 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 3 4】

前記レナリドミド及び前記オビヌツズマブが、前記第 6 の 2 8 日間サイクルの後の維持期中にさらに投与される、請求項 3 3 に記載の医薬。

【請求項 3 5】

前記レナリドミドが、前記第 6 の 2 8 日間サイクル後の前記維持期中の各月の 1 ~ 2 1 日目のそれぞれに約 1 0 m g の用量で経口投与され、前記オビヌツズマブが、前記第 6 の 2 8 日間サイクル後の前記維持期中の隔月の 1 日目に約 1 0 0 0 m g の用量で静脈内投与される、請求項 3 4 に記載の医薬。

【請求項 3 6】

前記レナリドミドが、前記第 6 の 2 8 日間サイクル後の前記維持期中に最大 1 2 ヶ月間投与される、請求項 3 5 に記載の医薬。

【請求項 3 7】

前記オビヌツズマブが、前記第 6 の 2 8 日間サイクル後の前記維持期中に最大 2 4 ヶ月間投与される、請求項 3 5 又は 3 6 に記載の医薬。

【請求項 3 8】

前記レナリドミド及び前記オビヌツズマブが、前記第 6 の 2 8 日間サイクル後の前記維持期中に順次投与される、請求項 3 4 から 3 7 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 3 9】

前記第 6 の 2 8 日間サイクル後の前記維持期中の第 1、第 3、第 5、第 7、第 9、及び第 1 1 ヶ月のそれぞれの 1 日目に、前記レナリドミドが前記オビヌツズマブの前に投与される、請求項 3 8 に記載の医薬。

【請求項 4 0】

処置された複数のヒトのうち、少なくとも 7 5 %、少なくとも 8 0 %、少なくとも 8 5 %、又は少なくとも 9 0 % の前記ヒトが、前記免疫複合体、前記レナリドミド、及び前記オビヌツズマブによる処置の開始後少なくとも約 1 2 ヶ月以内に疾患の進行を示さない、請求項 2 6 から 3 9 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 4 1】

処置された複数のヒトのうち、前記免疫複合体、前記レナリドミド、及び前記オビヌツズマブによる処置の開始後に測定される 1 2 ヶ月の無増悪生存率が、少なくとも 7 5 %、少なくとも 8 0 %、少なくとも 8 5 %、又は少なくとも 9 0 % である、請求項 2 6 から 4 0 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 4 2】

処置された複数のヒトのうち、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、又は少なくとも90%の前記ヒトが、前記誘導期中の前記最初の28日間サイクルの1日目の後、少なくとも約12ヶ月以内に疾患の進行を示さない、請求項33から41のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項43】

処置された複数のヒトのうち、前記誘導期中の前記最初の28日間サイクルの1日目の後に測定される12ヶ月の無増悪生存率が、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、又は少なくとも90%である、請求項33から42のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項44】

濾胞性リンパ腫（FL）の処置を必要とするヒトにおける濾胞性リンパ腫（FL）を、誘導期中に、ポラツズマブベドチン及びレナリドミドとの組み合わせで処置するための医薬であって、

有効量のオビヌツズマブを含み、

前記誘導期中に、前記ポラツズマブベドチンが約1.4mg/kgの用量で投与され、前記レナリドミドが約20mgの用量で投与され、前記オビヌツズマブが約1000mgの用量で投与され、

前記ヒトが、前記誘導期の後に完全奏効を達成する、
医薬。

【請求項45】

濾胞性リンパ腫（FL）の処置を必要とするヒトにおける濾胞性リンパ腫（FL）を、誘導期中に、レナリドミド及びオビヌツズマブとの組み合わせで処置するための医薬であって、

有効量のポラツズマブベドチンを含み、

前記誘導期中に、前記ポラツズマブベドチンが約1.4mg/kgの用量で投与され、前記レナリドミドが約20mgの用量で投与され、前記オビヌツズマブが約1000mgの用量で投与され、

前記ヒトが、前記誘導期の後に完全奏効を達成する、
医薬。

【請求項46】

濾胞性リンパ腫（FL）の処置を必要とするヒトにおける濾胞性リンパ腫（FL）を、誘導期中に、オビヌツズマブ及びポラツズマブベドチンとの組み合わせで処置するための医薬であって、

有効量のレナリドミドを含み、

前記誘導期中に、前記ポラツズマブベドチンが約1.4mg/kgの用量で投与され、前記レナリドミドが約20mgの用量で投与され、前記オビヌツズマブが約1000mgの用量で投与され、

前記ヒトが、前記誘導期の後に完全奏効を達成する、
医薬。

【請求項47】

前記ポラツズマブベドチン、前記レナリドミド及び前記オビヌツズマブが、前記誘導期中に少なくとも6回の28日間サイクルにわたって投与され、

最初の28日間サイクルにおいて、前記ポラツズマブベドチンが、1日目に約1.4mg/kgの用量で静脈内投与され、前記レナリドミドが、1～21日目のそれぞれに約20mgの用量で経口投与され、前記オビヌツズマブが、1、8、及び15日目のそれぞれに約1000mgの用量で静脈内投与され、

第2、第3、第4、第5、及び第6の28日間サイクルのそれぞれにおいて、前記ポラツズマブベドチンが、1日目に約1.4mg/kgの用量で静脈内投与され、前記レナリドミドが、1～21日目のそれぞれに約20mgの用量で経口投与され、前記オビヌツズマブが、1日目に約1000mgの用量で静脈内投与される、請求項44から46のい

10

20

30

40

50

れか一項に記載の医薬。

【請求項 4 8】

前記誘導期の後に維持期が続き、前記維持期中に、前記レナリドミドが約 1 0 m g の用量で投与され、前記オビヌツズマブが約 1 0 0 0 m g の用量で投与される、請求項 4 4 から 4 7 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 4 9】

前記レナリドミドが、第 6 の 2 8 日間サイクル後の前記維持期中の各月の 1 ～ 2 1 日目のそれぞれに約 1 0 m g の用量で経口投与され、前記オビヌツズマブが、前記第 6 の 2 8 日間サイクル後の前記維持期中の隔月の 1 日目に約 1 0 0 0 m g の用量で静脈内投与される、請求項 4 8 に記載の医薬。

10

【請求項 5 0】

前記ヒトが、前記誘導期の開始後の少なくとも約 1 2 ヶ月以内に疾患の進行を示さない、請求項 4 4 から 4 9 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 5 1】

前記ヒトが、前記誘導期の開始後に測定される 1 2 ヶ月の無増悪生存期間を示す、請求項 4 4 から 5 0 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 5 2】

濾胞性リンパ腫（F L）の処置を必要とする複数のヒトにおける濾胞性リンパ腫（F L）を、誘導期中に、ポラツズマブベドチン及びレナリドミドとの組み合わせで処置するための医薬であって、

20

有効量のオビヌツズマブを含み、

前記誘導期中に、前記ポラツズマブベドチンが約 1 . 4 m g / k g の用量で投与され、前記レナリドミドが約 2 0 m g の用量で投与され、前記オビヌツズマブが約 1 0 0 0 m g の用量で投与され、

少なくとも 6 0 % の複数の前記ヒトが、前記誘導期後に完全奏効を達成する、医薬。

【請求項 5 3】

濾胞性リンパ腫（F L）の処置を必要とする複数のヒトにおける濾胞性リンパ腫（F L）を、誘導期中に、レナリドミド及びオビヌツズマブとの組み合わせで処置するための医薬であって、

30

有効量のポラツズマブベドチンを含み、

前記誘導期中に、前記ポラツズマブベドチンが約 1 . 4 m g / k g の用量で投与され、前記レナリドミドが約 2 0 m g の用量で投与され、前記オビヌツズマブが約 1 0 0 0 m g の用量で投与され、

少なくとも 6 0 % の複数の前記ヒトが、前記誘導期後に完全奏効を達成する、医薬。

【請求項 5 4】

濾胞性リンパ腫（F L）の処置を必要とする複数のヒトにおける濾胞性リンパ腫（F L）を、誘導期中に、オビヌツズマブ及びポラツズマブベドチンとの組み合わせで処置するための医薬であって、

40

有効量のレナリドミドを含み、

前記誘導期中に、前記ポラツズマブベドチンが約 1 . 4 m g / k g の用量で投与され、前記レナリドミドが約 2 0 m g の用量で投与され、前記オビヌツズマブが約 1 0 0 0 m g の用量で投与され、

少なくとも 6 0 % の複数の前記ヒトが、前記誘導期後に完全奏効を達成する、医薬。

【請求項 5 5】

前記ポラツズマブベドチン、前記レナリドミド及び前記オビヌツズマブが、前記誘導期中に少なくとも 6 回の 2 8 日間サイクルにわたって投与され、

最初の 2 8 日間サイクルにおいて、前記ポラツズマブベドチンが、1 日目に約 1 . 4 m

50

g / k g の用量で静脈内投与され、前記レナリドミドが、1 ～ 2 1 日目のそれぞれに約 2 0 m g の用量で経口投与され、前記オビヌツズマブが、1、8、及び 1 5 日目のそれぞれに約 1 0 0 0 m g の用量で静脈内投与され、

第 2、第 3、第 4、第 5、及び第 6 の 2 8 日間サイクルのそれぞれにおいて、前記ポラツズマブベドチンが、1 日目に約 1 . 4 m g / k g の用量で静脈内投与され、前記レナリドミドが、1 ～ 2 1 日目のそれぞれに約 2 0 m g の用量で経口投与され、前記オビヌツズマブが、1 日目に約 1 0 0 0 m g の用量で静脈内投与される、請求項 5 2 から 5 4 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 5 6】

前記誘導期の後に維持期が続き、前記維持期中に、前記レナリドミドが約 1 0 m g の用量で投与され、前記オビヌツズマブが約 1 0 0 0 m g の用量で投与される、請求項 5 2 から 5 5 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 5 7】

前記レナリドミドが、第 6 の 2 8 日間サイクル後の前記維持期中の各月の 1 ～ 2 1 日目のそれぞれに約 1 0 m g の用量で経口投与され、前記オビヌツズマブが、前記第 6 の 2 8 日間サイクル後の前記維持期中の隔月の 1 日目に約 1 0 0 0 m g の用量で静脈内投与される、請求項 5 6 に記載の医薬。

【請求項 5 8】

処置された複数のヒトのうち、少なくとも 7 5 %、少なくとも 8 0 %、少なくとも 8 5 %、又は少なくとも 9 0 % の前記ヒトは、前記免疫複合体又はポラツズマブベドチン、前記レナリドミド、及び前記オビヌツズマブによる処置の開始後に測定して、少なくとも 1 2 ヶ月以内に疾患の進行を示さない、請求項 1 から 5 7 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 5 9】

処置された複数のヒトのうち、前記免疫複合体又はポラツズマブベドチン、前記レナリドミド、及び前記オビヌツズマブによる処置の開始後に測定される 1 2 ヶ月の無増悪生存率が、少なくとも 7 5 %、少なくとも 8 0 %、少なくとも 8 5 %、又は少なくとも 9 0 % である、請求項 1 から 5 8 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 6 0】

前記ヒト又は複数のヒトのうちのヒトが、F L に対する少なくとも 1 回の先行治療を受けたことがある、請求項 1 から 5 9 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 6 1】

前記少なくとも 1 回の先行治療が、抗 C D 2 0 抗体を含む化学免疫療法であった、請求項 6 0 に記載の医薬。

【請求項 6 2】

前記 F L が C D 2 0 陽性 F L である、請求項 1 から 6 1 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 6 3】

前記ヒト又は複数のヒトのうちのヒトが、F L に対する少なくとも 2 回の先行治療を受けたことがある、請求項 1 から 6 2 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 6 4】

前記ヒト又は複数のヒトのうちのヒトが、F L に対するそれらの直近の治療に対して難治性であった、請求項 1 から 6 3 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 6 5】

前記 F L が再発性 / 難治性 F L である、請求項 1 から 6 4 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 6 6】

前記 F L が陽電子放射断層撮影 (P E T) 陽性リンパ腫である、請求項 1 から 6 5 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 6 7】

前記ヒト又は複数のヒトのうちのヒトが、中枢神経系 (C N S) リンパ腫又は軟膜浸潤を有しない、請求項 1 から 6 6 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 6 8】

前記ヒト又は複数のヒトのうちのヒトが、以前に同種幹細胞移植（SCT）を受けたことがない、請求項1から67のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項69】

前記免疫複合体又はポラツズマブベドチン、免疫調節剤又はレナリドミド、及び前記抗CD20抗体又はオビヌツズマブの投与が、前記ヒト又は複数のヒトのうちのヒトにおいてグレード3以上の末梢性ニューロパチーをもたらさない、請求項1から68のいずれか一項に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【関連出願の相互参照】

【0001】

本出願は、2019年5月14日に出願された米国仮特許出願第62/847,847号、2019年5月31日に提出された米国仮特許出願第62/855,869号、2019年8月30日に提出された米国仮特許出願第62/894,602号、2019年11月5日に提出された米国仮特許出願第62/931,205号、及び2019年12月5日に提出された米国仮特許出願第62/944,305号の利益を主張し、これらのそれぞれは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

ASCIIテキストファイルによる配列表の提出

ASCIIテキストファイルでの以下の提出内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる：コンピュータ可読形態（computer readable form：CRF）の配列表（ファイル名：146392048040SEQLIST.TXT、記録日：2020年5月5日、サイズ：63KB）。

【技術分野】

【0003】

発明の分野

本開示は、免疫調節剤（例えば、レナリドミド）及び抗CD20抗体（例えば、オビヌツズマブ又はリツキシマブ）と組み合わせて抗CD79b抗体を含む免疫複合体を投与することによる、B細胞増殖性障害、例えば、濾胞性リンパ腫（FL）を処置する方法に関する。

【背景技術】

【0004】

発明の背景

濾胞性リンパ腫（FL）は、緩徐進行型B細胞リンパ腫の最も一般的なサブタイプであり、FLは、B細胞リンパ腫の新たに診断される全症例の約22%を占める（Armitageら（1998）「New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non Hodgkin's Lymphoma Classification Project.」J Clin Oncol. 16:2780-95）。全症例の約90%はt（14:18）転座を有し、これはBCL2をIGH遺伝子座と並置し、Bcl-2の発現調節解除をもたらす。FLは、現在利用可能な治療法では依然として不治の疾患である。CHOP（シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン及びブレドニゾン又はブレドニゾン）、CV P（シクロホスファミド、ビンクリスチン及びブレドニゾン）、フルダラビン又はベンダムスチン（Zelenetz ら、（2014）「Non-Hodgkin's lymphoma, Version 2. 2014.」J Natl Compr Canc Netw. 12:916-46; Dreyling ら、（2014）「Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up.」Ann Oncol. 25:iii76-82）を含む一般的に使用される誘導化学療法に抗CD20モノクローナル抗

10

20

30

40

50

体であるリツキシマブを追加し、続いてリツキシマブ維持療法を行うと、長期寛解及び患者転帰の改善がもたらされた (Sallesら (2013) 「Updated 6 year follow-up of the PRIMA study confirms the benefit of 2-year rituximab maintenance in follicular lymphoma patients responding to frontline immunochemotherapy.」Blood. 要約 509)。

【0005】

しかしながら、第一選択処置としての化学免疫療法の使用による著しい治療的進歩にもかかわらず、ほとんどの患者は最終的に再発する。再発は、難治性の増加及び後続の治療ラインに対する応答の持続時間の減少を特徴とする。したがって、当技術分野では、さらなる治療選択肢を提供し、そのような患者の転帰を改善するための新しい処置法が必要とされている。

【0006】

特許出願及び刊行物を含む本明細書で引用される全ての参考文献は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

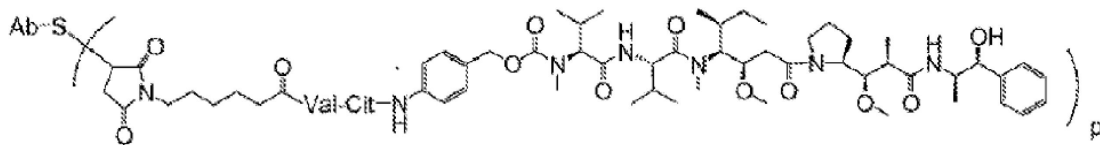
【発明の概要】

【0007】

概要

一態様では、本開示は、濾胞性リンパ腫 (FL) の処置を必要とするヒトにおける、濾胞性リンパ腫 (FL) を処置する方法であって、ヒトに、有効量の：

(a) 以下の式



を含む免疫複合体であって、

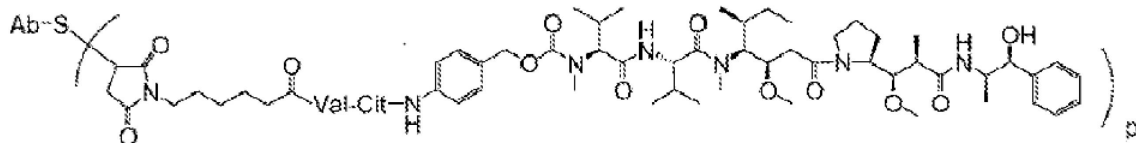
式中Abは、(i) 配列番号21のアミノ酸配列を含む超可変領域H1 (HVR-H1)；(ii) 配列番号22のアミノ酸配列を含むHVR-H2；(iii) 配列番号23のアミノ酸配列を含むHVR-H3；(iv) 配列番号24のアミノ酸配列を含むHVR-L1；(v) 配列番号25のアミノ酸配列を含むHVR-L2；及び(vi) 配列番号26のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む抗CD79b抗体であり、pは1～8である、免疫複合体と、(b) 免疫調節剤、及び(c) 抗CD20抗体を投与することを含み、ヒトが、処置後に少なくとも完全奏効 (CR) を達成する、方法を開示する。いくつかの実施形態では、処置された複数のヒトのうち、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、又は少なくとも75%のヒトが完全奏効を達成する。いくつかの実施形態では、抗CD79b抗体は、(i) 配列番号19のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン (VH) と、(ii) 配列番号20のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン (VL) とを含む。いくつかの実施形態では、抗CD79b抗体は、(i) 配列番号36のアミノ酸配列を含む重鎖と、(ii) 配列番号35のアミノ酸配列を含む軽鎖とを含む。いくつかの実施形態では、免疫複合体は、ポラツズマブドリンである。いくつかの実施形態では、免疫調節剤はレナリドミドである。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体はオビヌツズマブである。いくつかの実施形態では、免疫複合体は、約1.4mg/kg～約1.8mg/kgの用量で投与され、レナリドミドは、約10mg～約20mgの用量で投与され、オビヌツズマブは、約1000mgの用量で投与される。いくつかの実施形態では、免疫複合体、レナリドミド、及びオビヌツズマブは、少なくとも6回の28日間サイクルの誘導期に投与され、最初の28日間サイクルにおいて、免疫複合体は、1日目に約1.4mg/kg～約1.8mg/kgの用量で静脈内投与され、レナリドミドは、1～

21日目のそれぞれに約10mg～約20mgの用量で経口投与され、オビヌツズマブは、1、8、及び15日目のそれぞれに約1000mgの用量で静脈内投与され、第2、第3、第4、第5、及び第6の28日間サイクルのそれぞれにおいて、免疫複合体は、1日目に約1.4mg/kg～約1.8mg/kgの用量で静脈内投与され、レナリドミドは、1～21日目のそれぞれに約10mg～約20mgの用量で経口投与され、オビヌツズマブは、1日目に約1000mgの用量で静脈内投与される。いくつかの実施形態において、免疫複合体、免疫調節剤及び抗CD20抗体は、順次投与される。いくつかの実施形態では、最初の28日間サイクルにおいて、1日目に、レナリドミドはオビヌツズマブの前に投与され、オビヌツズマブは免疫複合体の前に投与され、8日目及び15日目のそれぞれに、レナリドミドはオビヌツズマブの前に投与され、第2、第3、第4、第5、及び第6の28日間サイクルのそれぞれにおいて、1日目に、レナリドミドはオビヌツズマブの前に投与され、オビヌツズマブは免疫複合体の前に投与される。いくつかの実施形態では、レナリドミド及びオビヌツズマブは、第6の28日間サイクル後の維持期中にさらに投与される。いくつかの実施形態では、レナリドミドは、第6の28日間サイクル後の維持期中の各月の1～21日目のそれぞれに約10mgの用量で経口投与され、オビヌツズマブは、第6の28日間サイクル後の維持期中の隔月の1日目に約1000mgの用量で静脈内投与される。いくつかの実施形態では、レナリドミドは、第6の28日間サイクル後の維持期中に最大12ヶ月間投与される。いくつかの実施形態では、オビヌツズマブは、第6の28日間サイクル後の維持期中に最大24ヶ月間投与される。いくつかの実施形態では、レナリドミド及びオビヌツズマブは、第6の28日間サイクル後の維持期中に順次投与される。いくつかの実施形態では、第6の28日間サイクル後の維持期中の第1、第3、第5、第7、第9、及び第11ヶ月のそれぞれの1日目に、レナリドミドはオビヌツズマブの前に投与される。

【0008】

別の態様では、濾胞性リンパ腫（FL）の処置を必要とするヒトにおける、濾胞性リンパ腫（FL）を処置するための方法であって、ヒトに、有効量の：

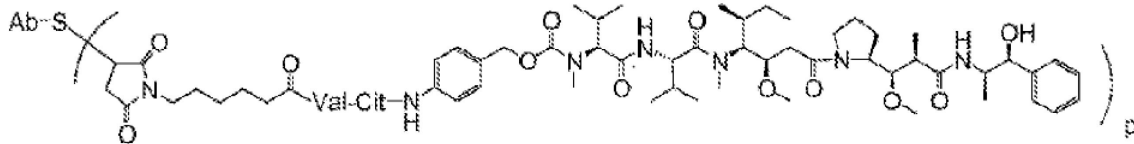
（a）以下の式を含む免疫複合体であって、



【0009】

式中Abは、（i）配列番号21のアミノ酸配列を含む超可変領域H1（HVR-H1）；（ii）配列番号22のアミノ酸配列を含むHVR-H2；（iii）配列番号23のアミノ酸配列を含むHVR-H3；（iv）配列番号24のアミノ酸配列を含むHVR-L1；（v）配列番号25のアミノ酸配列を含むHVR-L2；及び（vi）配列番号26のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む抗CD79b抗体であり、pは1～8である、免疫複合体、（b）免疫調節剤、及び（c）抗CD20抗体を投与することを含み、ヒトが、少なくとも約12ヶ月以内に疾患の進行を示さない、方法が提供される。いくつかの実施形態において、ヒトは、免疫複合体、免疫調節剤、及び抗CD20抗体による処置の開始後少なくとも約12ヶ月以内に疾患の進行を示さない。いくつかの実施形態では、処置された複数のヒトのうち、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、又は少なくとも90%のヒトは、免疫複合体、免疫調節剤、及び抗CD20抗体による処置の開始後少なくとも約12ヶ月以内に疾患の進行を示さない。別の態様では、濾胞性リンパ腫（FL）の処置を必要とするヒトにおける、濾胞性リンパ腫（FL）を処置するための方法であって、ヒトに、有効量の：

（a）以下の式



を含む免疫複合体であって、

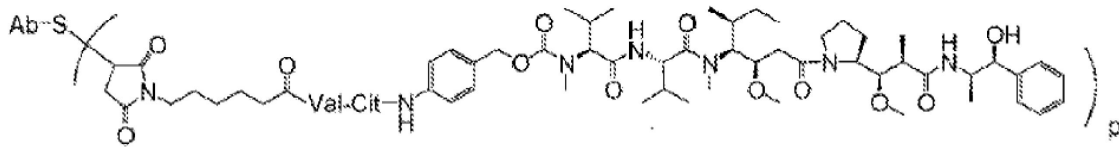
式中Abは、(i) 配列番号21のアミノ酸配列を含む超可変領域H1 (HVR-H1) ; (ii) 配列番号22のアミノ酸配列を含むHVR-H2 ; (iii) 配列番号23のアミノ酸配列を含むHVR-H3 ; (iv) 配列番号24のアミノ酸配列を含むHVR-L1 ; (v) 配列番号25のアミノ酸配列を含むHVR-L2 ; 及び(vi) 配列番号26のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む抗CD79b抗体であり、pは1~8である、免疫複合体、(b) 免疫調節剤、及び(c) 抗CD20抗体を投与することを含み、ヒトが、12ヶ月の無増悪生存期間を示す、方法が提供される。いくつかの実施形態において、ヒトは、免疫複合体、免疫調節剤、及び抗CD20抗体による処置の開始後に測定される12ヶ月の無増悪生存期間を示す。いくつかの実施形態では、処置された複数のヒトのうち、免疫複合体、免疫調節剤、及び抗CD20抗体による処置の開始後に測定される12ヶ月の無増悪生存率は、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、又は少なくとも90%である。いくつかの実施形態では、処置された複数のヒトのうち、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、又は少なくとも75%のヒトが完全奏効を達成する。いくつかの実施形態では、抗CD79b抗体は、(i) 配列番号19のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン(VH)と、(ii) 配列番号20のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン(VL)とを含む。いくつかの実施形態では、抗CD79b抗体は、(i) 配列番号36のアミノ酸配列を含む重鎖と、(ii) 配列番号35のアミノ酸配列を含む軽鎖とを含む。いくつかの実施形態では、免疫複合体は、ボラツズマブドチンである。いくつかの実施形態では、免疫調節剤はレナリドミドである。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体はオビヌツズマブである。いくつかの実施形態では、免疫複合体は、約1.4mg/kg~約1.8mg/kgの用量で投与され、レナリドミドは、約10mg~約20mgの用量で投与され、オビヌツズマブは、約1000mgの用量で投与される。いくつかの実施形態では、免疫複合体、レナリドミド、及びオビヌツズマブは、少なくとも6回の28日間サイクルの誘導期に投与され、最初の28日間サイクルにおいて、免疫複合体は、1日目に約1.4mg/kg~約1.8mg/kgの用量で静脈内投与され、レナリドミドは、1~21日目のそれぞれに約10mg~約20mgの用量で経口投与され、オビヌツズマブは、1、8、及び15日目のそれぞれに約1000mgの用量で静脈内投与され、第2、第3、第4、第5、及び第6の28日間サイクルのそれぞれにおいて、免疫複合体は、1日目に約1.4mg/kg~約1.8mg/kgの用量で静脈内投与され、レナリドミドは、1~21日目のそれぞれに約10mg~約20mgの用量で経口投与され、オビヌツズマブは、1日目に約1000mgの用量で静脈内投与される。いくつかの実施形態において、免疫複合体、免疫調節剤及び抗CD20抗体は、順次投与される。いくつかの実施形態では、最初の28日間サイクルにおいて、1日目に、レナリドミドはオビヌツズマブの前に投与され、オビヌツズマブは免疫複合体の前に投与され、8日目及び15日目のそれぞれに、レナリドミドはオビヌツズマブの前に投与され、第2、第3、第4、第5、及び第6の28日間サイクルのそれぞれにおいて、1日目に、レナリドミドはオビヌツズマブの前に投与され、オビヌツズマブは免疫複合体の前に投与される。いくつかの実施形態では、レナリドミド及びオビヌツズマブは、第6の28日間サイクル後の維持期中にさらに投与される。いくつかの実施形態では、レナリドミドは、第6の28日間サイクル後の維持期中の各月の1~21日目のそれぞれに約10mgの用量で経口投与され、オビヌツズマブは、第6の28日間サイクル後の維持期中の隔月の1日目に約1000mgの用量で静脈内投与される。いくつかの実施形態では、レナリドミドは、第6の28日間サイクル後の維持期中に最大12ヶ月間投与される。い

くつかの実施形態では、オビヌツズマブは、第6の28日間サイクル後の維持期中に最大24ヶ月間投与される。いくつかの実施形態では、レナリドミド及びオビヌツズマブは、第6の28日間サイクル後の維持期中に順次投与される。いくつかの実施形態では、第6の28日間サイクル後の維持期中の第1、第3、第5、第7、第9、及び第11ヶ月のそれぞれの1日目に、レナリドミドはオビヌツズマブの前に投与される。

【0010】

別の態様では、本開示は、濾胞性リンパ腫の処置を必要とするヒトにおける、濾胞性リンパ腫（FL）を処置する方法であって、ヒトに、有効量の：

（a）以下の式



を含む免疫複合体であって、

式中Abは、（i）配列番号19のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン（VH）及び（ii）配列番号20のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン（VL）を含む抗CD79b抗体であり、pは2～5である、免疫複合体、（b）レナリドミド及び（c）オビヌツズマブを投与することを含み、免疫複合体は、約1.4mg/kg～約1.8mg/kgの用量で投与され、レナリドミドは、約10mg～約20mgの用量で投与され、オビヌツズマブは、約1000mgの用量で投与され、ヒトが、処置後に少なくとも完全奏効（CR）を達成する、方法を提供する。いくつかの実施形態では、処置された複数のヒトのうち、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、又は少なくとも75%のヒトが完全奏効を達成する。いくつかの実施形態では、pは3～4である。いくつかの実施形態では、抗体は、（i）配列番号36のアミノ酸配列を含む重鎖と、（ii）配列番号35のアミノ酸配列を含む軽鎖とを含む。いくつかの実施形態では、免疫複合体は、ポラツズマブベドチンである。いくつかの実施形態では、免疫複合体、レナリドミド、及びオビヌツズマブは、少なくとも6回の28日間サイクルの誘導期に投与され、最初の28日間サイクルにおいて、免疫複合体は、1日目に約1.4mg/kg～約1.8mg/kgの用量で静脈内投与され、レナリドミドは、1～21日目のそれぞれに約10mg～約20mgの用量で経口投与され、オビヌツズマブは、1、8、及び15日目のそれぞれに約1000mgの用量で静脈内投与され、第2、第3、第4、第5、及び第6の28日間サイクルのそれぞれにおいて、免疫複合体は、1日目に約1.4mg/kg～約1.8mg/kgの用量で静脈内投与され、レナリドミドは、1～21日目のそれぞれに約10mg～約20mgの用量で経口投与され、オビヌツズマブは、1日目に約1000mgの用量で静脈内投与される。いくつかの実施形態では、レナリドミドは、第6の28日間サイクル後の維持期中の各月の1～21日目のそれぞれに約10mgの用量で経口投与され、オビヌツズマブは、第6の28日間サイクル後の維持期中の隔月の1日目に約1000mgの用量で静脈内投与される。いくつかの実施形態では、レナリドミドは、第6の28日間サイクル後の維持期中に最大12ヶ月間投与される。いくつかの実施形態では、オビヌツズマブは、第6の28日間サイクル後の維持期中に最大24ヶ月間投与される。いくつかの実施形態では、レナリドミド及びオビヌツズマブは、第6の28日間サイクル後の維持期中に順次投与される。いくつかの実施形態では、第6の28日間サイクル後の維持期中の第1、第3、第5、第7、第9、及び第11ヶ月のそれぞれの1日目に、レナリドミドはオビヌツズマブの前に投与される。いくつかの実施形態では、処置された複数のヒトのうち、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、又は少なくとも90%のヒトは、免疫複合体、レナリドミド、及びオビヌツズマブによる処置の開始後少なくとも約12ヶ月以内に疾患の進行を示さない。いくつかの実施形態では、処置された複数のヒトのうち、免疫複合体、レナリドミド、及びオビヌツズマブによる処置の開始後に

測定される12ヶ月の無増悪生存率は、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、又は少なくとも90%である。いくつかの実施形態では、処置された複数のヒトのうち、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、又は少なくとも90%のヒトは、誘導期中の最初の28日間サイクルの1日目の後、少なくとも約12ヶ月以内に疾患の進行を示さない。いくつかの実施形態では、処置された複数のヒトのうち、誘導期中の最初の28日間サイクルの1日目の後に測定される12ヶ月の無増悪生存率は、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、又は少なくとも90%である。

【0011】

別の態様では、本開示は、濾胞性リンパ腫（FL）の処置を必要とするヒトにおける、濾胞性リンパ腫（FL）を処置する方法であって、誘導期中に、ヒトに、有効量の：（a）ポラツズマブベドチン；（b）レナリドミド；及び（c）オビヌツズマブを投与することを含む方法を提供し、誘導期中に、ポラツズマブベドチンは約1.4mg/kgの用量で投与され、レナリドミドは約10mgの用量で投与され、オビヌツズマブは約1000mgの用量で投与され、ヒトは、誘導期後に完全奏効を達成する。別の態様では、本開示は、濾胞性リンパ腫（FL）の処置を必要とするヒトにおける、濾胞性リンパ腫（FL）を処置する方法であって、誘導期中に、ヒトに、有効量の：（a）ポラツズマブベドチン；（b）レナリドミド；及び（c）オビヌツズマブを投与することを含む方法を提供し、誘導期中に、ポラツズマブベドチンは約1.4mg/kgの用量で投与され、レナリドミドは約15mgの用量で投与され、オビヌツズマブは約1000mgの用量で投与され、ヒトは、誘導期後に完全奏効を達成する。別の態様では、本開示は、濾胞性リンパ腫（FL）の処置を必要とするヒトにおける、濾胞性リンパ腫（FL）を処置する方法であって、誘導期中に、ヒトに、有効量の：（a）ポラツズマブベドチン；（b）レナリドミド；及び（c）オビヌツズマブを投与することを含む方法を提供し、誘導期中に、ポラツズマブベドチンは約1.4mg/kgの用量で投与され、レナリドミドは約20mgの用量で投与され、オビヌツズマブは約1000mgの用量で投与され、ヒトは、誘導期後に完全奏効を達成する。いくつかの実施形態では、ポラツズマブベドチン、レナリドミド、及びオビヌツズマブは、少なくとも6回の28日間サイクルの誘導期に投与され、最初の28日間サイクルにおいて、ポラツズマブベドチンは、1日目に約1.4mg/kgの用量で静脈内投与され、レナリドミドは、1～21日目のそれぞれに約20mgの用量で経口投与され、オビヌツズマブは、1、8、及び15日目のそれぞれに約1000mgの用量で静脈内投与され、第2、第3、第4、第5、及び第6の28日間サイクルのそれぞれにおいて、ポラツズマブベドチンは、1日目に約1.4mg/kgの用量で静脈内投与され、レナリドミドは、1～21日目のそれぞれに約20mgの用量で経口投与され、オビヌツズマブは、1日目に約1000mgの用量で静脈内投与される。いくつかの実施形態では、誘導期の後に維持期が続き、維持期中に、レナリドミドは約10mgの用量で投与され、オビヌツズマブは約1000mgの用量で投与される。いくつかの実施形態では、レナリドミドは、第6の28日間サイクル後の維持期中の各月の1～21日目のそれぞれに約10mgの用量で経口投与され、オビヌツズマブは、第6の28日間サイクル後の維持期中の隔月の1日目に約1000mgの用量で静脈内投与される。いくつかの実施形態では、ヒトは、誘導期の開始後の少なくとも約12ヶ月以内に疾患の進行を示さない。いくつかの実施形態では、ヒトは、誘導期の開始後に測定される12ヶ月の無増悪生存期間を示す。

【0012】

別の態様では、本開示は、濾胞性リンパ腫（FL）の処置を必要とする複数のヒトにおける、濾胞性リンパ腫（FL）を処置する方法であって、誘導期中に、ヒトに、有効量の：（a）ポラツズマブベドチン；（b）レナリドミド；及び（c）オビヌツズマブを投与することを含む方法を提供し、誘導期中に、ポラツズマブベドチンは約1.4mg/kgの用量で投与され、レナリドミドは約10mgの用量で投与され、オビヌツズマブは約1000mgの用量で投与され、複数のヒトのうちの少なくとも60%は、誘導期後に完全

10

20

30

40

50

奏効を達成する。別の態様では、本開示は、濾胞性リンパ腫（FL）の処置を必要とする複数のヒトにおける、濾胞性リンパ腫（FL）を処置する方法であって、誘導期中に、ヒトに、有効量の：（a）ポラツズマブベドチン；（b）レナリドミド；及び（c）オビヌツズマブを投与することを含む方法を提供し、誘導期中に、ポラツズマブベドチンは約1.4 mg/kgの用量で投与され、レナリドミドは約15 mgの用量で投与され、オビヌツズマブは約1000 mgの用量で投与され、複数のヒトのうちの少なくとも60%は、誘導期後に完全奏効を達成する。別の態様では、本開示は、濾胞性リンパ腫（FL）の処置を必要とする複数のヒトにおける、濾胞性リンパ腫（FL）を処置する方法であって、誘導期中に、ヒトに、有効量の：（a）ポラツズマブベドチン；（b）レナリドミド；及び（c）オビヌツズマブを投与することを含む方法を提供し、誘導期中に、ポラツズマブベドチンは約1.4 mg/kgの用量で投与され、レナリドミドは約20 mgの用量で投与され、オビヌツズマブは約1000 mgの用量で投与され、複数のヒトのうちの少なくとも60%は、誘導期後に完全奏効を達成する。いくつかの実施形態では、ポラツズマブベドチン、レナリドミド、及びオビヌツズマブは、少なくとも6回の28日間サイクルの誘導期に投与され、最初の28日間サイクルにおいて、ポラツズマブベドチンは、1日目に約1.4 mg/kgの用量で静脈内投与され、レナリドミドは、1～21日目のそれぞれに約20 mgの用量で経口投与され、オビヌツズマブは、1、8、及び15日目のそれぞれに約1000 mgの用量で静脈内投与され、第2、第3、第4、第5、及び第6の28日間サイクルのそれぞれにおいて、ポラツズマブベドチンは、1日目に約1.4 mg/kgの用量で静脈内投与され、レナリドミドは、1～21日目のそれぞれに約20 mgの用量で経口投与され、オビヌツズマブは、1日目に約1000 mgの用量で静脈内投与される。いくつかの実施形態では、誘導期の後に維持期が続き、維持期中に、レナリドミドは約10 mgの用量で投与され、オビヌツズマブは約1000 mgの用量で投与される。いくつかの実施形態では、レナリドミドは、第6の28日間サイクル後の維持期中の各月の1～21日目のそれぞれに約10 mgの用量で経口投与され、オビヌツズマブは、第6の28日間サイクル後の維持期中の隔月の1日目に約1000 mgの用量で静脈内投与される。いくつかの実施形態では、処置された複数のヒトのうち、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、又は少なくとも90%のヒトは、免疫複合体又はポラツズマブベドチン、免疫調節剤又はレナリドミド、及び抗CD20抗体又はオビヌツズマブによる処置の開始後に測定して、少なくとも12ヶ月以内に疾患の進行を示さない。いくつかの実施形態では、処置された複数のヒトのうち、免疫複合体又はポラツズマブベドチン、免疫調節剤又はレナリドミド、及び抗CD20抗体又はオビヌツズマブによる処置開始後に測定される12ヶ月の無増悪生存率は、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、又は少なくとも90%である。

【0013】

別の態様では、本開示は、濾胞性リンパ腫（FL）の処置を必要とするヒトにおける、濾胞性リンパ腫（FL）を処置する方法であって、誘導期中に、ヒトに、有効量の：（a）ポラツズマブベドチン；（b）レナリドミド；及び（c）オビヌツズマブを投与することを含む方法を提供し、誘導期中に、ポラツズマブベドチンは約1.8 mg/kgの用量で投与され、レナリドミドは約10 mgの用量で投与され、オビヌツズマブは約1000 mgの用量で投与され、ヒトは、誘導期後に完全奏効を達成する。別の態様では、本開示は、濾胞性リンパ腫（FL）の処置を必要とするヒトにおける、濾胞性リンパ腫（FL）を処置する方法であって、誘導期中に、ヒトに、有効量の：（a）ポラツズマブベドチン；（b）レナリドミド；及び（c）オビヌツズマブを投与することを含む方法を提供し、誘導期中に、ポラツズマブベドチンは約1.8 mg/kgの用量で投与され、レナリドミドは約15 mgの用量で投与され、オビヌツズマブは約1000 mgの用量で投与され、ヒトは、誘導期後に完全奏効を達成する。別の態様では、本開示は、濾胞性リンパ腫（FL）の処置を必要とするヒトにおける、濾胞性リンパ腫（FL）を処置する方法であって、誘導期中に、ヒトに、有効量の：（a）ポラツズマブベドチン；（b）レナリドミド；及び（c）オビヌツズマブを投与することを含む方法を提供し、誘導期中に、ポラツズマ

10

20

30

40

50

ブベドチンは約 1.8 mg/kg の用量で投与され、レナリドミドは約 20 mg の用量で投与され、オビヌツズマブは約 1000 mg の用量で投与され、ヒトは、誘導期後に完全奏効を達成する。いくつかの実施形態では、ポラツズマブベドチン、レナリドミド、及びオビヌツズマブは、少なくとも6回の28日間サイクルの誘導期に投与され、最初の28日間サイクルにおいて、ポラツズマブベドチンは、1日目に約 1.8 mg/kg の用量で静脈内投与され、レナリドミドは、1～21日目のそれぞれに約 20 mg の用量で経口投与され、オビヌツズマブは、1、8、及び15日目のそれぞれに約 1000 mg の用量で静脈内投与され、第2、第3、第4、第5、及び第6の28日間サイクルのそれぞれにおいて、ポラツズマブベドチンは、1日目に約 1.8 mg/kg の用量で静脈内投与され、レナリドミドは、1～21日目のそれぞれに約 20 mg の用量で経口投与され、オビヌツズマブは、1日目に約 1000 mg の用量で静脈内投与される。いくつかの実施形態では、誘導期の後に維持期が続き、維持期中に、レナリドミドは約 10 mg の用量で投与され、オビヌツズマブは約 1000 mg の用量で投与される。いくつかの実施形態では、レナリドミドは、第6の28日間サイクル後の維持期中の各月の1～21日目のそれぞれに約 10 mg の用量で経口投与され、オビヌツズマブは、第6の28日間サイクル後の維持期中の隔月の1日目に約 1000 mg の用量で静脈内投与される。いくつかの実施形態では、ヒトは、誘導期の開始後の少なくとも12ヶ月以内に疾患の進行を示さない。いくつかの実施形態では、ヒトは、誘導期の開始後に測定される12ヶ月の無増悪生存期間を示す。【0014】

別の態様では、本開示は、濾胞性リンパ腫（FL）の処置を必要とする複数のヒトにおける、濾胞性リンパ腫（FL）を処置する方法であって、誘導期中に、ヒトに、有効量の：（a）ポラツズマブベドチン；（b）レナリドミド；及び（c）オビヌツズマブを投与することを含む方法を提供し、誘導期中に、ポラツズマブベドチンは約 1.8 mg/kg の用量で投与され、レナリドミドは約 10 mg の用量で投与され、オビヌツズマブは約 1000 mg の用量で投与され、複数のヒトのうちの少なくとも60%は、誘導期後に完全奏効を達成する。別の態様では、本開示は、濾胞性リンパ腫（FL）の処置を必要とする複数のヒトにおける、濾胞性リンパ腫（FL）を処置する方法であって、誘導期中に、ヒトに、有効量の：（a）ポラツズマブベドチン；（b）レナリドミド；及び（c）オビヌツズマブを投与することを含む方法を提供し、誘導期中に、ポラツズマブベドチンは約 1.8 mg/kg の用量で投与され、レナリドミドは約 15 mg の用量で投与され、オビヌツズマブは約 1000 mg の用量で投与され、複数のヒトのうちの少なくとも60%は、誘導期後に完全奏効を達成する。別の態様では、本開示は、濾胞性リンパ腫（FL）の処置を必要とする複数のヒトにおける、濾胞性リンパ腫（FL）を処置する方法であって、誘導期中に、ヒトに、有効量の：（a）ポラツズマブベドチン；（b）レナリドミド；及び（c）オビヌツズマブを投与することを含む方法を提供し、誘導期中に、ポラツズマブベドチンは約 1.8 mg/kg の用量で投与され、レナリドミドは約 20 mg の用量で投与され、オビヌツズマブは約 1000 mg の用量で投与され、複数のヒトのうちの少なくとも60%は、誘導期後に完全奏効を達成する。いくつかの実施形態では、ポラツズマブベドチン、レナリドミド、及びオビヌツズマブは、少なくとも6回の28日間サイクルの誘導期に投与され、最初の28日間サイクルにおいて、ポラツズマブベドチンは、1日目に約 1.8 mg/kg の用量で静脈内投与され、レナリドミドは、1～21日目のそれぞれに約 20 mg の用量で経口投与され、オビヌツズマブは、1、8、及び15日目のそれぞれに約 1000 mg の用量で静脈内投与され、第2、第3、第4、第5、及び第6の28日間サイクルのそれぞれにおいて、ポラツズマブベドチンは、1日目に約 1.8 mg/kg の用量で静脈内投与され、レナリドミドは、1～21日目のそれぞれに約 20 mg の用量で経口投与され、オビヌツズマブは、1日目に約 1000 mg の用量で静脈内投与される。いくつかの実施形態では、誘導期の後に維持期が続き、維持期中に、レナリドミドは約 10 mg の用量で投与され、オビヌツズマブは約 1000 mg の用量で投与される。いくつかの実施形態では、レナリドミドは、第6の28日間サイクル後の維持期中の各月の1～21日目のそれぞれに約 10 mg の用量で経口投与され、オビヌツズマブは、第6

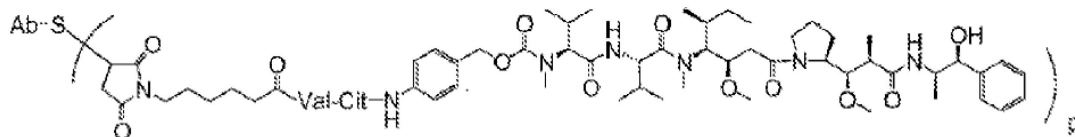
の28日間サイクル後の維持期中の隔月の1日目に約1000mgの用量で静脈内投与される。いくつかの実施形態では、処置された複数のヒトのうち、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、又は少なくとも90%のヒトは、誘導期の開始後、少なくとも12ヶ月以内に疾患の進行を示さない。いくつかの実施形態では、処置された複数のヒトのうち、誘導期の開始後に測定される12ヶ月の無増悪生存率は、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、又は少なくとも90%である。

【0015】

いくつかの実施形態では、ヒトはFLのための少なくとも1回の先行治療を受けたことがある。いくつかの実施形態では、少なくとも1回の先行治療とは、抗CD20抗体を含む化学免疫療法であった。いくつかの実施形態では、FLはCD20陽性FLである。いくつかの実施形態では、ヒトはFLのための少なくとも1回の先行治療を受けたことがある。いくつかの実施形態では、ヒトはFLのための少なくとも2回の先行治療を受けたことがある。いくつかの実施形態では、ヒトはFLのための少なくとも3回の先行治療を受けたことがある。いくつかの実施形態では、ヒトはFLのための1～5回の先行治療を受けたことがある。いくつかの実施形態では、ヒトはFLのための1～7回の先行治療を受けたことがある。いくつかの実施形態では、ヒトは、FLに対するそれらの直近の治療に対して難治性であった。いくつかの実施形態では、ヒトは、FLに対するそれらの直近の治療の終了日から約6ヶ月以内にFLの進行又は再発を示した。いくつかの実施形態では、ヒトは、FLに対するそれらの直近の治療に対して応答を示さなかった。いくつかの実施形態では、ヒトは、抗CD20剤を用いたFLの先行治療に対して難治性であった。いくつかの実施形態では、ヒトは、抗CD20剤を用いたFLの先行治療の約6ヶ月以内にFLの進行又は再発を示した。いくつかの実施形態では、ヒトは、抗CD20剤を用いたFLの先行治療に対して応答を示さなかった。いくつかの実施形態では、ヒトは、化学免疫療法による最初のFL処置の開始から24ヶ月以内に疾患の進行を有した。いくつかの実施形態では、FLは再発性／難治性FLである。いくつかの実施形態では、FLは陽電子放射断層撮影法（PET）陽性リンパ腫である。いくつかの実施形態では、ヒトは、中枢神経系（CNS）リンパ腫又は軟膜浸潤を有しない。いくつかの実施形態では、ヒトは、以前に同種幹細胞移植（SCT）を受けていない。いくつかの実施形態では、ヒトは、0～1のEastern Cooperative Oncology Group Performance Statusスコアを有する。いくつかの実施形態では、ヒトは、III又はIVのAnn Arborステージを有するFLを有する。いくつかの実施形態では、ヒトは、巨大腫瘍病変のFL（ $\geq 7\text{cm}$ ）を有する。いくつかの実施形態では、ヒトは、3～5つの濾胞性リンパ腫国際予後指数（FLIPI）リスク因子を有する。いくつかの実施形態では、ヒトは、1～2つのFLIPIリスク因子を有する。いくつかの実施形態において、ヒトは、骨髄浸潤を伴うFLを有する。いくつかの実施形態では、免疫複合体又はボラツズマブドチン、免疫調節剤又はレナリドミド、及び抗CD20抗体又はオビヌツズマブの投与は、グレード3以上のヒトにおける末梢性ニューロパチーをもたらさない。

【0016】

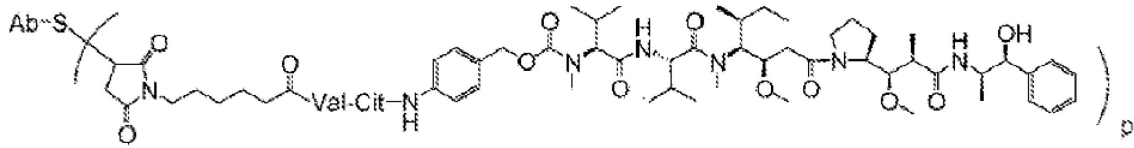
別の態様では、本開示は、以下の式



を含む免疫複合体を含むキットであって、

式中Abは、(i) 配列番号21のアミノ酸配列を含む超可変領域H1（HVR-H1）；(ii) 配列番号22のアミノ酸配列を含むHVR-H2；(iii) 配列番号23のアミノ酸配列を含むHVR-H3；(iv) 配列番号24のアミノ酸配列を含むHVR

－L 1；（v）配列番号 25 のアミノ酸配列を含む HVR－L 2；及び（v i）配列番号 26 のアミノ酸配列を含む HVR－L 3 を含む抗 CD 79 b 抗体であり、p は 1～8 である、免疫複合体を含み、本開示のいずれかの方法に従って、濾胞性リンパ腫（FL）を有する、処置を必要とするヒトを処置するために、免疫調節剤及び抗 CD 20 抗体と組み合わせて使用するための、キットを提供する。別の態様では、本開示は、以下の式



10

を含む免疫複合体を含むキットであって、

式中 Ab は、（i）配列番号 19 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン（VH）及び（i i）配列番号 20 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン（VL）を含む抗 CD 79 b 抗体であり、p は 2～5 である、免疫複合体を含み、本開示のいずれかの方法に従って、濾胞性リンパ腫（FL）を有する、処置を必要とするヒトを処置するために、レナリドミド及びオビヌツズマブと組み合わせて使用するための、キットを提供する。いくつかの実施形態では、p は 3～4 である。いくつかの実施形態では、抗体は、（i）配列番号 36 のアミノ酸配列を含む重鎖と、（i i）配列番号 35 のアミノ酸配列を含む軽鎖とを含む。

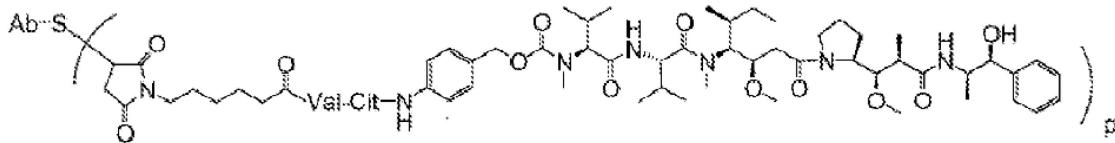
20

【0017】

別の態様では、本開示は、本開示のいずれかの方法に従って、濾胞性リンパ腫（FL）を有する、処置を必要とするヒトを処置するために、レナリドミド及びオビヌツズマブと組み合わせて使用するための、ボラツズマブベドチンを含むキットを提供する。いくつかの実施形態では、FL は再発性／難治性 FL である。

【0018】

別の態様では、本開示は、以下の式



30

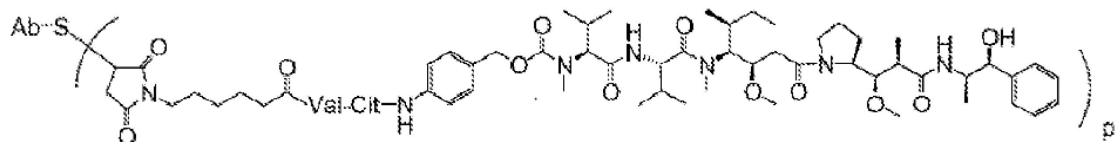
を含む免疫複合体であって、

式中 Ab は、（i）配列番号 21 のアミノ酸配列を含む超可変領域 H 1（HVR－H 1）；（i i）配列番号 22 のアミノ酸配列を含む HVR－H 2；（i i i）配列番号 23 のアミノ酸配列を含む HVR－H 3；（i v）配列番号 24 のアミノ酸配列を含む HVR－L 1；（v）配列番号 25 のアミノ酸配列を含む HVR－L 2；及び（v i）配列番号 26 のアミノ酸配列を含む HVR－L 3 を含む抗 CD 79 b 抗体であり、p は 1～8 である、本開示に従って濾胞性リンパ腫（FL）を処置する任意の方法での使用のための、免疫複合体を提供する。いくつかの実施形態では、抗 CD 79 b 抗体は、（i）配列番号 19 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン（VH）と、（i i）配列番号 20 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン（VL）とを含む。

40

【0019】

別の態様では、本開示は、以下の式



50

を含む免疫複合体であって、

式中A bは、(i) 配列番号19のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン(VH)及び(ii) 配列番号20のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン(VL)を含む抗CD79b抗体であり、pは2～5である、本開示に従って濾胞性リンパ腫(FL)を処置する任意の方法での使用のための、免疫複合体を提供する。いくつかの実施形態では、pは3～4である。いくつかの実施形態では、抗CD79b抗体は、(i) 配列番号36のアミノ酸配列を含む重鎖と、(ii) 配列番号35のアミノ酸配列を含む軽鎖とを含む。

【0020】

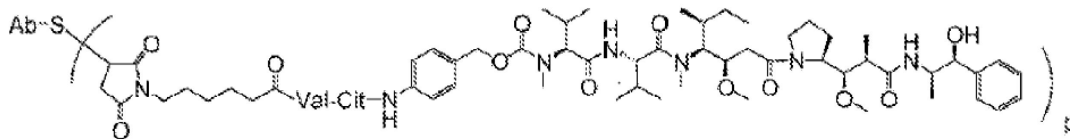
別の態様では、本開示は、本開示に従って濾胞性リンパ腫(FL)を処置する任意の方法で使用するためのポラツズマブドチンを提供する。

【0021】

上記態様のうちのいくつかの実施形態では、FLは再発性／難治性FLである。上記態様のうちのいくつかの実施形態では、処置された複数のヒトのうちで、少なくとも89%が全奏効を達成する。

【0022】

別の態様では、本開示は、以下の式

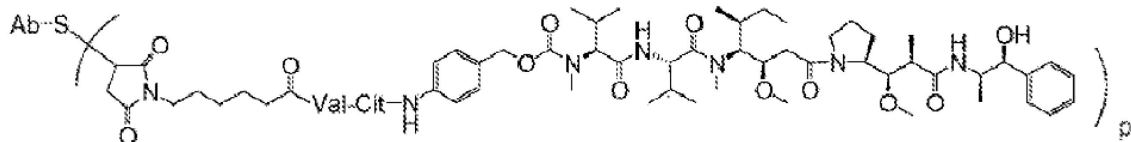


を含む免疫複合体の使用であって、

式中A bは、(i) 配列番号21のアミノ酸配列を含む超可変領域H1(HVR-H1)；(ii) 配列番号22のアミノ酸配列を含むHVR-H2；(iii) 配列番号23のアミノ酸配列を含むHVR-H3；(iv) 配列番号24のアミノ酸配列を含むHVR-L1；(v) 配列番号25のアミノ酸配列を含むHVR-L2；及び(vi) 配列番号26のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む抗CD79b抗体であり、pは1～8である、本明細書中に提供される方法に従って濾胞性リンパ腫(FL)を処置するための医薬の製造における、免疫複合体の使用を提供する。いくつかの実施形態では、pは3～4である。いくつかの実施形態では、pは2～5である。いくつかの実施形態では、抗CD79b抗体は、(i) 配列番号19のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン(VH)と、(ii) 配列番号20のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン(VL)とを含む。

【0023】

別の態様では、本開示は、以下の式



を含む免疫複合体の使用であって、

式中A bは、(i) 配列番号19のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン(VH)及び(ii) 配列番号20のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン(VL)を含む抗CD79b抗体であり、pは2～5である、本明細書中に提供される方法に従って濾胞性リンパ腫(FL)を処置するための医薬の製造における、免疫複合体の使用を提供する。いくつかの実施形態では、pは3～4である。いくつかの実施形態では、抗CD79b抗体は、(i) 配列番号36のアミノ酸配列を含む重鎖と、(ii) 配列番号35のアミノ酸配列を含む軽鎖とを含む。

【0024】

別の態様では、本開示は、本開示の方法に従って濾胞性リンパ腫（FL）を処置するための医薬の製造におけるポラツズマブベドチンの使用を提供する。

【0025】

上記態様のうちのいくつかの実施形態では、FLは再発性／難治性FLである。上記態様のうちのいくつかの実施形態では、処置された複数のヒトのうちで、少なくとも89%が全奏効を達成する。

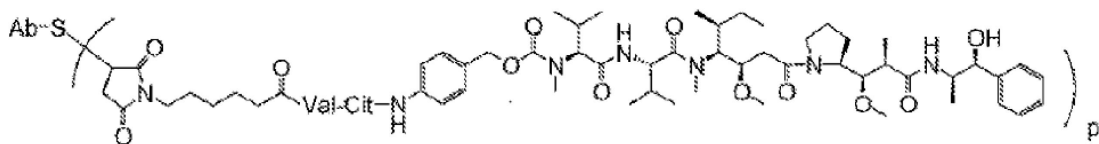
【0026】

上記態様のうちのいくつかの実施形態では、抗CD20抗体はリツキシマブである。いくつかの実施形態では、ポラツズマブベドチンは約1.8mg/kgの用量で投与され、レナリドミドは約10mg～約20mgの用量で投与され、リツキシマブは約375mg/m²の用量で投与される。

【0027】

一態様では、本開示は、濾胞性リンパ腫（FL）の処置を必要とするヒトにおける、濾胞性リンパ腫（FL）を処置する方法であって、ヒトに、有効量の：

(a) 以下の式



を含む免疫複合体であって、

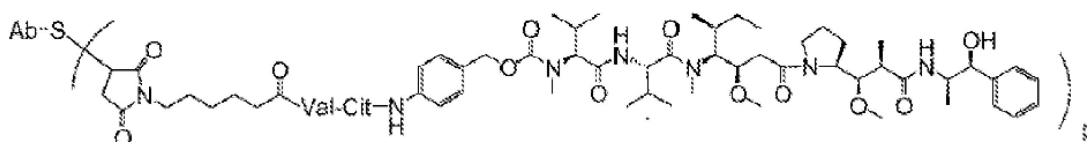
式中Abは、(i) 配列番号21のアミノ酸配列を含む超可変領域H1（HVR-H1）；(ii) 配列番号22のアミノ酸配列を含むHVR-H2；(iii) 配列番号23のアミノ酸配列を含むHVR-H3；(iv) 配列番号24のアミノ酸配列を含むHVR-L1；(v) 配列番号25のアミノ酸配列を含むHVR-L2；及び(vi) 配列番号26のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む抗CD79b抗体であり、pは1～8である、免疫複合体、(b) 免疫調節剤、及び(c) 抗CD20抗体を投与することを含み、ヒトは、処置後に少なくとも完全奏効（CR）を達成する、方法を開示する。いくつかの実施形態では、処置された複数のヒトのうち、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、又は少なくとも75%のヒトが完全奏効を達成する。いくつかの実施形態では、抗CD79b抗体は、(i) 配列番号19のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン（VH）と、(ii) 配列番号20のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン（VL）とを含む。いくつかの実施形態では、抗CD79b抗体は、(i) 配列番号36のアミノ酸配列を含む重鎖と、(ii) 配列番号35のアミノ酸配列を含む軽鎖とを含む。いくつかの実施形態では、免疫複合体は、ポラツズマブベドチンである。いくつかの実施形態では、免疫調節剤はレナリドミドである。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体はリツキシマブである。いくつかの実施形態では、免疫複合体は、約1.4mg/kg～約1.8mg/kgの用量で投与され、レナリドミドは、約10mg～約20mgの用量で投与され、リツキシマブは、約375mg/m²の用量で投与される。いくつかの実施形態では、免疫複合体、レナリドミド、及びリツキシマブは、少なくとも6回の28日間サイクルの誘導期に投与され、最初の28日間サイクルにおいて、免疫複合体は、1日目に約1.4mg/kg～約1.8mg/kgの用量で静脈内投与され、レナリドミドは、1～21日目のそれぞれに約10mg～約20mgの用量で経口投与され、リツキシマブは、1、8、及び15日目のそれぞれに約375mg/m²の用量で静脈内投与され、第2、第3、第4、第5、及び第6の28日間サイクルのそれぞれにおいて、免疫複合体は、1日目に約1.4mg/kg～約1.8mg/kgの用量で静脈内投与され、レナリドミドは、1～21日目のそれぞれに約10mg～約20mgの用量で経口投与され、リツキシマブは、1日目に約375mg/m²の用量で静脈内投与される。いくつかの実施形態において、免疫複合体、免疫調節剤及び抗CD20抗体は、順次投与される。いくつかの実施形

10

20

30

40



50

式中A bは、(i)配列番号19のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン(VH)及び(ii)配列番号20のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン(VL)を含む抗CD79b抗体であり、pは2~5である、免疫複合体、(b)レナリドミド及び(c)リツキシマブを投与することを含み、免疫複合体は、約1.4mg/kg~約1.8mg/kgの用量で投与され、レナリドミドは、約10mg~約20mgの用量で投与され、リツキシマブは、約375mg/m²の用量で投与され、ヒトは、処置後に少なくとも完全奏効(CR)を達成する、方法を提供する。いくつかの実施形態では、処置された複数のヒトのうち、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、又は少なくとも75%のヒトが完全奏効を達成する。いくつかの実施形態では、pは3~4である。いくつかの実施形態では、抗体は、(i)配列番号36のアミノ酸配列を含む重鎖と、(ii)配列番号35のアミノ酸配列を含む軽鎖とを含む。いくつかの実施形態では、免疫複合体は、ポラツズマブベドチンである。いくつかの実施形態では、免疫複合体、レナリドミド、及びリツキシマブは、少なくとも6回の28日間サイクルの誘導期に投与され、最初の28日間サイクルにおいて、免疫複合体は、1日目に約1.4mg/kg~約1.8mg/kgの用量で静脈内投与され、レナリドミドは、1~21日目のそれぞれに約10mg~約20mgの用量で経口投与され、リツキシマブは、1、8、及び15日目のそれぞれに約375mg/m²の用量で静脈内投与され、第2、第3、第4、第5、及び第6の28日間サイクルのそれぞれにおいて、免疫複合体は、1日目に約1.4mg/kg~約1.8mg/kgの用量で静脈内投与され、レナリドミドは、1~21日目のそれぞれに約10mg~約20mgの用量で経口投与され、リツキシマブは、1日目に約375mg/m²の用量で静脈内投与される。いくつかの実施形態では、レナリドミドは、第6の28日間サイクル後の維持期中の各月の1~21日目のそれぞれに約10mgの用量で経口投与され、リツキシマブは、第6の28日間サイクル後の維持期中の隔月の1日目に約375m

g/m²の用量で静脈内投与される。いくつかの実施形態では、レナリドミドは、第6の28日間サイクル後の維持期中に最大12ヶ月間投与される。いくつかの実施形態では、リツキシマブは、第6の28日間サイクル後の維持期中に最大24ヶ月間投与される。いくつかの実施形態では、レナリドミド及びリツキシマブは、第6の28日間サイクル後の維持期中に順次投与される。いくつかの実施形態では、第6の28日間サイクル後の維持期中の第1、第3、第5、第7、第9、及び第11ヶ月のそれぞれの1日目に、レナリドミドはリツキシマブの前に投与される。いくつかの実施形態では、処置された複数のヒトのうち、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、又は少なくとも90%のヒトは、免疫複合体、レナリドミド、及びリツキシマブによる処置の開始後少なくとも約12ヶ月以内に疾患の進行を示さない。いくつかの実施形態では、処置された複数のヒトのうち、免疫複合体、レナリドミド、及びリツキシマブによる処置の開始後に測定される12ヶ月の無増悪生存率は、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、又は少なくとも90%である。いくつかの実施形態では、処置された複数のヒトのうち、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、又は少なくとも90%のヒトは、誘導期中の最初の28日間サイクルの1日目の後、少なくとも約12ヶ月以内に疾患の進行を示さない。いくつかの実施形態では、処置された複数のヒトのうち、誘導期中の最初の28日間サイクルの1日目の後に測定される12ヶ月の無増悪生存率は、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、又は少なくとも90%である。

【0029】

別の態様では、本開示は、濾胞性リンパ腫（FL）の処置を必要とするヒトにおける、濾胞性リンパ腫（FL）を処置する方法であって、誘導期中に、ヒトに、有効量の：（a）ポラツズマブベドチン；（b）レナリドミド；及び（c）リツキシマブを投与することを含む方法を提供し、誘導期中に、ポラツズマブベドチンは約1.4 mg/kgの用量で投与され、レナリドミドは約10 mgの用量で投与され、リツキシマブは約375 mg/m²の用量で投与され、ヒトは、誘導期後に完全奏効を達成する。別の態様では、本開示は、濾胞性リンパ腫（FL）の処置を必要とするヒトにおける、濾胞性リンパ腫（FL）を処置する方法であって、誘導期中に、ヒトに、有効量の：（a）ポラツズマブベドチン；（b）レナリドミド；及び（c）リツキシマブを投与することを含む方法を提供し、誘導期中に、ポラツズマブベドチンは約1.4 mg/kgの用量で投与され、レナリドミドは約15 mgの用量で投与され、リツキシマブは約375 mg/m²の用量で投与され、ヒトは、誘導期後に完全奏効を達成する。別の態様では、本開示は、濾胞性リンパ腫（FL）の処置を必要とするヒトにおける、濾胞性リンパ腫（FL）を処置する方法であって、誘導期中に、ヒトに、有効量の：（a）ポラツズマブベドチン；（b）レナリドミド；及び（c）リツキシマブを投与することを含む方法を提供し、誘導期中に、ポラツズマブベドチンは約1.4 mg/kgの用量で投与され、レナリドミドは約20 mgの用量で投与され、リツキシマブは約375 mg/m²の用量で投与され、ヒトは、誘導期後に完全奏効を達成する。いくつかの実施形態では、ポラツズマブベドチン、レナリドミド、及びリツキシマブは、少なくとも6回の28日間サイクルの誘導期に投与され、最初の28日間サイクルにおいて、ポラツズマブベドチンは、1日目に約1.4 mg/kgの用量で静脈内投与され、レナリドミドは、1～21日目のそれぞれに約20 mgの用量で経口投与され、リツキシマブは、1、8、及び15日目のそれぞれに約375 mg/m²の用量で静脈内投与され、第2、第3、第4、第5、及び第6の28日間サイクルのそれぞれにおいて、ポラツズマブベドチンは、1日目に約1.4 mg/kgの用量で静脈内投与され、レナリドミドは、1～21日目のそれぞれに約20 mgの用量で経口投与され、リツキシマブは、1日目に約375 mg/m²の用量で静脈内投与される。いくつかの実施形態では、誘導期の後に維持期が続き、維持期中に、レナリドミドは約10 mgの用量で投与され、リツキシマブは約375 mg/m²の用量で投与される。いくつかの実施形態では、レナリドミドは、第6の28日間サイクル後の維持期中の各月の1～21日目のそれぞれに約10 mgの用量で経口投与され、リツキシマブは、第6の28日間サイクル後の維持期中の隔月の1日目に約375 mg/m²の用量で静脈内投与される。いくつかの実施形

10

20

30

40

50

態では、ヒトは、誘導期の開始後の少なくとも約12ヶ月以内に疾患の進行を示さない。いくつかの実施形態では、ヒトは、誘導期の開始後に測定される12ヶ月の無増悪生存期間を示す。

【0030】

別の態様では、本開示は、濾胞性リンパ腫（FL）の処置を必要とする複数のヒトにおける、濾胞性リンパ腫（FL）を処置する方法であって、誘導期中に、ヒトに、有効量の：（a）ポラツズマブベドチン；（b）レナリドミド；及び（c）リツキシマブを投与することを含む方法を提供し、誘導期中に、ポラツズマブベドチンは約1.4 mg/kgの用量で投与され、レナリドミドは約10 mgの用量で投与され、リツキシマブは約375 mg/m²の用量で投与され、複数のヒトのうちの少なくとも60%は、誘導期後に完全奏効を達成する。別の態様では、本開示は、濾胞性リンパ腫（FL）の処置を必要とする複数のヒトにおける、濾胞性リンパ腫（FL）を処置する方法であって、誘導期中に、ヒトに、有効量の：（a）ポラツズマブベドチン；（b）レナリドミド；及び（c）リツキシマブを投与することを含む方法を提供し、誘導期中に、ポラツズマブベドチンは約1.4 mg/kgの用量で投与され、レナリドミドは約15 mgの用量で投与され、リツキシマブは約375 mg/m²の用量で投与され、複数のヒトのうちの少なくとも60%は、誘導期後に完全奏効を達成する。別の態様では、本開示は、濾胞性リンパ腫（FL）の処置を必要とする複数のヒトにおける、濾胞性リンパ腫（FL）を処置する方法であって、誘導期中に、ヒトに、有効量の：（a）ポラツズマブベドチン；（b）レナリドミド；及び（c）リツキシマブを投与することを含む方法を提供し、誘導期中に、ポラツズマブベドチンは約1.4 mg/kgの用量で投与され、レナリドミドは約20 mgの用量で投与され、リツキシマブは約375 mg/m²の用量で投与され、複数のヒトのうちの少なくとも60%は、誘導期後に完全奏効を達成する。いくつかの実施形態では、ポラツズマブベドチン、レナリドミド、及びリツキシマブは、少なくとも6回の28日間サイクルの誘導期に投与され、最初の28日間サイクルにおいて、ポラツズマブベドチンは、1日目に約1.4 mg/kgの用量で静脈内投与され、レナリドミドは、1～21日目のそれぞれに約20 mgの用量で経口投与され、リツキシマブは、1、8、及び15日目のそれぞれに約375 mg/m²の用量で静脈内投与され、第2、第3、第4、第5、及び第6の28日間サイクルのそれぞれにおいて、ポラツズマブベドチンは、1日目に約1.4 mg/kgの用量で静脈内投与され、レナリドミドは、1～21日目のそれぞれに約20 mgの用量で経口投与され、リツキシマブは、1日目に約375 mg/m²の用量で静脈内投与される。いくつかの実施形態では、誘導期の後に維持期が続き、維持期中に、レナリドミドは約10 mgの用量で投与され、リツキシマブは約375 mg/m²の用量で投与される。いくつかの実施形態では、レナリドミドは、第6の28日間サイクル後の維持期中の各月の1～21日目のそれぞれに約10 mgの用量で経口投与され、リツキシマブは、第6の28日間サイクル後の維持期中の隔月の1日目に約375 mg/m²の用量で静脈内投与される。いくつかの実施形態では、処置された複数のヒトのうち、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、又は少なくとも90%のヒトは、免疫複合体又はポラツズマブベドチン、免疫調節剤又はレナリドミド、及び抗CD20抗体又はリツキシマブによる処置の開始後に測定して、少なくとも12ヶ月以内に疾患の進行を示さない。いくつかの実施形態では、処置された複数のヒトのうち、免疫複合体又はポラツズマブベドチン、免疫調節剤又はレナリドミド、及び抗CD20抗体又はリツキシマブによる処置開始後に測定される12ヶ月の無増悪生存率は、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、又は少なくとも90%である。

【0031】

別の態様では、本開示は、濾胞性リンパ腫（FL）の処置を必要とするヒトにおける、濾胞性リンパ腫（FL）を処置する方法であって、誘導期中に、ヒトに、有効量の：（a）ポラツズマブベドチン；（b）レナリドミド；及び（c）リツキシマブを投与することを含む方法を提供し、誘導期中に、ポラツズマブベドチンは約1.8 mg/kgの用量で投与され、レナリドミドは約10 mgの用量で投与され、リツキシマブは約375 mg/

m²の用量で投与され、ヒトは、誘導期後に完全奏効を達成する。別の態様では、本開示は、濾胞性リンパ腫（FL）の処置を必要とするヒトにおける、濾胞性リンパ腫（FL）を処置する方法であって、誘導期中に、ヒトに、有効量の：（a）ポラツズマブベドチン；（b）レナリドミド；及び（c）リツキシマブを投与することを含む方法を提供し、誘導期中に、ポラツズマブベドチンは約1.8 mg/kgの用量で投与され、レナリドミドは約15 mgの用量で投与され、リツキシマブは約375 mg/m²の用量で投与され、ヒトは、誘導期後に完全奏効を達成する。別の態様では、本開示は、濾胞性リンパ腫（FL）の処置を必要とするヒトにおける、濾胞性リンパ腫（FL）を処置する方法であって、誘導期中に、ヒトに、有効量の：（a）ポラツズマブベドチン；（b）レナリドミド；及び（c）リツキシマブを投与することを含む方法を提供し、誘導期中に、ポラツズマブベドチンは約1.8 mg/kgの用量で投与され、レナリドミドは約20 mgの用量で投与され、リツキシマブは約375 mg/m²の用量で投与され、ヒトは、誘導期後に完全奏効を達成する。いくつかの実施形態では、ポラツズマブベドチン、レナリドミド、及びリツキシマブは、少なくとも6回の28日間サイクルの誘導期に投与され、最初の28日間サイクルにおいて、ポラツズマブベドチンは、1日目に約1.8 mg/kgの用量で静脈内投与され、レナリドミドは、1～21日目のそれぞれに約20 mgの用量で経口投与され、リツキシマブは、1、8、及び15日目のそれぞれに約375 mg/m²の用量で静脈内投与され、第2、第3、第4、第5、及び第6の28日間サイクルのそれぞれにおいて、ポラツズマブベドチンは、1日目に約1.8 mg/kgの用量で静脈内投与され、レナリドミドは、1～21日目のそれぞれに約20 mgの用量で経口投与され、リツキシマブは、1日目に約375 mg/m²の用量で静脈内投与される。いくつかの実施形態では、誘導期の後に維持期が続き、維持期中に、レナリドミドは約10 mgの用量で投与され、リツキシマブは約375 mg/m²の用量で投与される。いくつかの実施形態では、レナリドミドは、第6の28日間サイクル後の維持期中の各月の1～21日目のそれぞれに約10 mgの用量で経口投与され、リツキシマブは、第6の28日間サイクル後の維持期中の隔月の1日目に約375 mg/m²の用量で静脈内投与される。いくつかの実施形態では、ヒトは、誘導期の開始後の少なくとも12ヶ月以内に疾患の進行を示さない。いくつかの実施形態では、ヒトは、誘導期の開始後に測定される12ヶ月の無増悪生存期間を示す。

【0032】

別の態様では、本開示は、濾胞性リンパ腫（FL）の処置を必要とする複数のヒトにおける、濾胞性リンパ腫（FL）を処置する方法であって、誘導期中に、ヒトに、有効量の：（a）ポラツズマブベドチン；（b）レナリドミド；及び（c）リツキシマブを投与することを含む方法を提供し、誘導期中に、ポラツズマブベドチンは約1.8 mg/kgの用量で投与され、レナリドミドは約10 mgの用量で投与され、リツキシマブは約375 mg/m²の用量で投与され、複数のヒトのうちの少なくとも60%は、誘導期後に完全奏効を達成する。別の態様では、本開示は、濾胞性リンパ腫（FL）の処置を必要とする複数のヒトにおける、濾胞性リンパ腫（FL）を処置する方法であって、誘導期中に、ヒトに、有効量の：（a）ポラツズマブベドチン；（b）レナリドミド；及び（c）リツキシマブを投与することを含む方法を提供し、誘導期中に、ポラツズマブベドチンは約1.8 mg/kgの用量で投与され、レナリドミドは約15 mgの用量で投与され、リツキシマブは約375 mg/m²の用量で投与され、複数のヒトのうちの少なくとも60%は、誘導期後に完全奏効を達成する。別の態様では、本開示は、濾胞性リンパ腫（FL）の処置を必要とする複数のヒトにおける、濾胞性リンパ腫（FL）を処置する方法であって、誘導期中に、ヒトに、有効量の：（a）ポラツズマブベドチン；（b）レナリドミド；及び（c）リツキシマブを投与することを含む方法を提供し、誘導期中に、ポラツズマブベドチンは約1.8 mg/kgの用量で投与され、レナリドミドは約20 mgの用量で投与され、リツキシマブは約375 mg/m²の用量で投与され、複数のヒトのうちの少なくとも60%は、誘導期後に完全奏効を達成する。いくつかの実施形態では、ポラツズマブベドチン、レナリドミド、及びリツキシマブは、少なくとも6回の28日間サイクルの誘

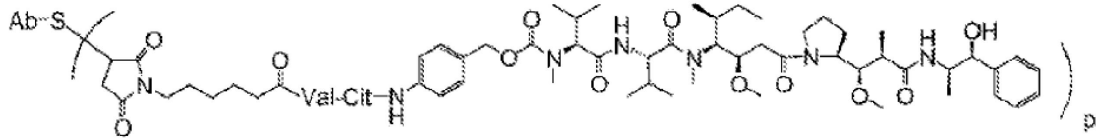
導期に投与され、最初の28日間サイクルにおいて、ポラツズマブベドチンは、1日目に約1.8mg/kgの用量で静脈内投与され、レナリドミドは、1～21日目のそれぞれに約20mgの用量で経口投与され、リツキシマブは、1、8、及び15日目のそれぞれに約375mg/m²の用量で静脈内投与され、第2、第3、第4、第5、及び第6の28日間サイクルのそれぞれにおいて、ポラツズマブベドチンは、1日目に約1.8mg/kgの用量で静脈内投与され、レナリドミドは、1～21日目のそれぞれに約20mgの用量で経口投与され、リツキシマブは、1日目に約375mg/m²の用量で静脈内投与される。いくつかの実施形態では、誘導期の後に維持期が続き、維持期中に、レナリドミドは約10mgの用量で投与され、リツキシマブは約375mg/m²の用量で投与される。いくつかの実施形態では、レナリドミドは、第6の28日間サイクル後の維持期中の各月の1～21日目のそれぞれに約10mgの用量で経口投与され、リツキシマブは、第6の28日間サイクル後の維持期中の隔月の1日目に約375mg/m²の用量で静脈内投与される。いくつかの実施形態では、処置された複数のヒトのうち、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、又は少なくとも90%のヒトは、誘導期の開始後、少なくとも12ヶ月以内に疾患の進行を示さない。いくつかの実施形態では、処置された複数のヒトのうち、誘導期の開始後に測定される12ヶ月の無増悪生存率は、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、又は少なくとも90%である。

【0033】

いくつかの実施形態では、ヒトはFLのための少なくとも1回の先行治療を受けたことがある。いくつかの実施形態では、少なくとも1回の先行治療とは、抗CD20抗体を含む化学免疫療法であった。いくつかの実施形態では、FLはCD20陽性FLである。いくつかの実施形態では、ヒトはFLのための少なくとも1回の先行治療を受けたことがある。いくつかの実施形態では、ヒトはFLのための少なくとも2回の先行治療を受けたことがある。いくつかの実施形態では、ヒトはFLのための少なくとも3回の先行治療を受けたことがある。いくつかの実施形態では、ヒトはFLのための1～5回の先行治療を受けたことがある。いくつかの実施形態では、ヒトはFLのための1～7回の先行治療を受けたことがある。いくつかの実施形態では、ヒトは、FLに対するそれらの直近の治療に対して難治性であった。いくつかの実施形態では、ヒトは、FLに対するそれらの直近の治療の終了日から約6ヶ月以内にFLの進行又は再発を示した。いくつかの実施形態では、ヒトは、FLに対するそれらの直近の治療に対して応答を示さなかった。いくつかの実施形態では、ヒトは、抗CD20剤を用いたFLの先行治療に対して難治性であった。いくつかの実施形態では、ヒトは、抗CD20剤を用いたFLの先行治療の約6ヶ月以内にFLの進行又は再発を示した。いくつかの実施形態では、ヒトは、抗CD20剤を用いたFLの先行治療に対して応答を示さなかった。いくつかの実施形態では、ヒトは、化学免疫療法による最初のFL処置の開始から24ヶ月以内に疾患の進行を有した。いくつかの実施形態では、FLは再発性／難治性FLである。いくつかの実施形態では、FLは陽電子放射断層撮影法（PET）陽性リンパ腫である。いくつかの実施形態では、ヒトは、中枢神経系（CNS）リンパ腫又は軟膜浸潤を有しない。いくつかの実施形態では、ヒトは、以前に同種幹細胞移植（SCT）を受けていない。いくつかの実施形態では、ヒトは、0～1のEastern Cooperative Oncology Group Performance Statusスコアを有する。いくつかの実施形態では、ヒトは、III又はIVのAnn Arborステージを有するFLを有する。いくつかの実施形態では、ヒトは、巨大腫瘍病変のFL（≥7cm）を有する。いくつかの実施形態では、ヒトは、3～5つの濾胞性リンパ腫国際予後指数（FLIPI）リスク因子を有する。いくつかの実施形態では、ヒトは、1～2つのFLIPIリスク因子を有する。いくつかの実施形態において、ヒトは、骨髄浸潤を伴うFLを有する。いくつかの実施形態では、免疫複合体又はポラツズマブベドチン、免疫調節剤又はレナリドミド、及び抗CD20抗体又はリツキシマブの投与は、グレード3以上のヒトにおける末梢性ニューロパチーをもたらさない。

【0034】

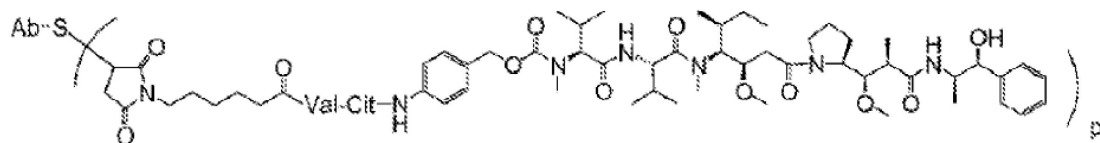
別の態様では、本開示は、以下の式



を含む免疫複合体を含むキットであって、

式中Abは、(i) 配列番号21のアミノ酸配列を含む超可変領域H1 (HVR-H1) ; (ii) 配列番号22のアミノ酸配列を含むHVR-H2 ; (iii) 配列番号23のアミノ酸配列を含むHVR-H3 ; (iv) 配列番号24のアミノ酸配列を含むHVR-L1 ; (v) 配列番号25のアミノ酸配列を含むHVR-L2 ; 及び(vi) 配列番号26のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む抗CD79b抗体であり、pは1~8である、免疫複合体を含み、本開示のいずれかの方法に従って、濾胞性リンパ腫 (FL) を有する、処置を必要とするヒトを処置するために、免疫調節剤及び抗CD20抗体と組み合わせて使用するための、キットを提供する。別の態様では、本開示は、以下の式

10



20

を含む免疫複合体を含むキットであって、

式中Abは、(i) 配列番号19のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン (VH) 及び (ii) 配列番号20のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン (VL) を含む抗CD79b抗体であり、pは2~5である、免疫複合体を含み、本開示のいずれかの方法に従って、濾胞性リンパ腫 (FL) を有する、処置を必要とするヒトを処置するために、レナリドミド及びリツキシマブと組み合わせて使用するための、キットを提供する。いくつかの実施形態では、pは3~4である。いくつかの実施形態では、抗体は、(i) 配列番号36のアミノ酸配列を含む重鎖と、(ii) 配列番号35のアミノ酸配列を含む軽鎖とを含む。

30

【0035】

別の態様では、本開示は、本開示のいずれかの方法に従って、濾胞性リンパ腫 (FL) を有する、処置を必要とするヒトを処置するために、レナリドミド及びリツキシマブと組み合わせて使用するための、ボラツズマブベドチンを含むキットを提供する。いくつかの実施形態では、FLは再発性/難治性FLである。

【0036】

上記態様のうちのいくつかの実施形態では、FLは再発性/難治性FLである。上記態様のうちのいくつかの実施形態では、処置された複数のヒトのうちで、少なくとも89%が全奏効を達成する。

【0037】

上記態様のうちのいくつかの実施形態では、抗CD20抗体はリツキシマブである。いくつかの実施形態では、ボラツズマブベドチンは約1.8mg/kgの用量で投与され、レナリドミドは約10mg~約20mgの用量で投与され、リツキシマブは約375mg/m²の用量で投与される。

40

【図面の簡単な説明】

【0038】

本特許又は出願ファイルには、カラーで作成された少なくとも1つの図面が含まれている。カラー図面 (複数可) を含む本特許又は特許出願公開のコピーは、申請に応じて、必要な手数料を支払うことにより、特許庁から提供されることになる。

【0039】

50

【図1】図1は、実施例1に記載される第I b / I I 相臨床試験の試験デザインの概略図を提供する。C=サイクル；CR=完全奏効；D=日；EOI=誘導終了；FL=濾胞性リンパ腫；G=オビヌツズマブ；Len=レナリドミド；PO=経口；Pol a=ポラツズマブベドチン；PR=部分奏効；QD=毎日；Q2M=2ヶ月毎；RP2D=推奨第I I 相用量；SD=疾患安定。各サイクルは28日間である。1ヶ月を28日とする。全ての患者（すなわち、用量漸増期中及び拡大期中）は、オビヌツズマブ、ポラツズマブベドチン及びレナリドミドによる6サイクルの誘導を受ける。^aEOIでCR、PR又はSDを達成する用量漸増期に登録されたFL患者は、拡大期中のFL患者について概説した維持スケジュールに従ってG+Lenによる維持処置を受けた。^b維持処置は、サイクル6の1日目の8週間後（±1週間）に開始した。

10

【0040】

【図2】図2A～2Bは、実施例1に記載される第I b / I I 相臨床試験における誘導（図2A）及び後誘導（図2B）の試験処置の概略図を提供する。FL=濾胞性リンパ腫；IV=静脈内；PO=経口；RP2D=推奨第I I 相用量。誘導中、処置を以下の順序で順次投与した：レナリドミド、オビヌツズマブ、及びポラツズマブベドチン。後誘導中に、処置を以下の順序で投与した：レナリドミドの後に、オビヌツズマブ。

【0041】

【図3】図3は、G+Len+Pol aで処置されたFL患者の用量漸増計画の概略図を提供する。標準的な3+3用量漸増スキームを使用した。オビヌツズマブの用量は1000mgに固定したままであった。コホート1では、開始用量は、Pol aについて1.4mg/kg及びLenについて10mgである。コホート2～6では、Pol a及びLenの用量漸増が徐々に進行した。Pol aについては、2つの可能な用量レベルがあった：1.4mg/kg及び1.8mg/kg。Lenについては、3つの可能な用量レベルがあった：10mg、15mg、又は20mg。

20

【0042】

【図4】図4A～4Bは、実施例1に記載の第I b / I I 相臨床試験で使用されるオビヌツズマブ注入のためのガイドラインの概略図を提供する。図4Aは、オビヌツズマブの第1回目の注入のためのガイドラインを提供し、図4Bは、オビヌツズマブの第2回目以降の注入のためのガイドラインを提供する。IRR=注入関連反応；q30=30毎。図4Aでは、^a全ての患者は、最初のオビヌツズマブ注入の前に、経口コルチコステロイド、抗ヒスタミン剤及び経口鎮痛薬／解熱薬による完全な前投薬を受けた。^b支持処置には、アセトアミノフェン／パラセタモール、及び前の4時間以内に投与されていない場合はジフェンヒドラミンなどの抗ヒスタミン剤が含まれた。気管支痙攣、蕁麻疹、又は呼吸困難のために、患者は抗ヒスタミン薬、酸素、コルチコステロイド（例えば、100mg経口プレドニゾン又は同等物）、及び／又は気管支拡張薬を必要したことがあってよい。図4Bでは、^a患者は、以前のオビヌツズマブ注入中にIRR≥グレード3を経験した場合、経口コルチコステロイド、抗ヒスタミン剤及び経口鎮痛薬／解熱薬による完全な前投薬を受けた。再発性グレード3 IRRの場合、オビヌツズマブは、個々のベネフィット・リスク評価の後、治験責任医師の裁量により中止され得る。^b喘鳴、蕁麻疹、又はアナフィラキシーの他の症状（実施例1参照）を経験した患者は、その後の全ての投与の前に完全な前投薬を受けた。

30

【0043】

【図5】図5は、実施例1に記載される第I b / I I 相臨床試験における有効性評価可能な患者（n=18）についての無増悪生存期間（PFS）のKaplan-Meierプロットを提供する。追跡調査期間の中央値は16.6ヶ月（3.2～25.1ヶ月）であった。PFSの中央値に達しなかった。12ヶ月のPFS率は90%であった。17人の奏効者のうち、二人の患者が今日まで疾患の進行を経験し、残りの患者は進行中の奏効を示し、最長は21カ月以上である。試験処置の開始から開始して、12ヶ月のPFS率を測定した（サイクル1、誘導期の1日目）。

40

【0044】

50

【図6】図6は、G + L e n + P o l aで処置されたF L患者の用量漸増期の概略図を提供する。標準的な3 + 3用量漸増スキームを使用した。オビヌツズマブの用量は1 0 0 0 m gに固定したままであった。P o l aについては、2つの可能な用量レベルがあった：1 . 4 m g / k g及び1 . 8 m g / k g。L e nについては、3つの可能な用量レベルがあった：1 0 m g、1 5 m g、又は2 0 m g。コホート2は、用量制限毒性（D L T）のために中止された。その結果、コホート4及び6は開かなかった。コホート1及び3を開いてクリアし、コホート5の1 . 4 m g / k gのポラツズマブベドチン及び2 0 m gのレナリドミドの投与レジメンを、1 0 0 0 m gのオビヌツズマブの固定用量と組み合わせた場合に推奨される第I I相用量（R P 2 D）であると決定した。

【0 0 4 5】

【図7】図7 A～図7 Dは、有効性評価可能集団からの示された患者サブグループにおける完全奏効（C R）率及び部分奏効（P R）率（L u g a n o 2 0 1 4基準を使用したI R Cによる評価に基づく）の分析を示す。図7 Aは、化学免疫療法による最初の抗リンパ腫処置の開始から2 4ヶ月以内に疾患が進行した（第一選択処置でP O D 2 4）患者と、第一選択処置でP O D 2 4なしの患者との間のC R率及びP R率の比較を提供する。図7 Bは、3～5つのF L I P Iリスク因子（F L I P I高（3～5））を有する高リスク群に分類される患者と、1～2つのF L I P Iリスク因子（F L I P I 1～2）を有すると分類される患者との間のC R率及びP R率の比較を提供する。図7 Cは、最終ラインの処置に対して難治性の疾患を有していた患者（難治性）と最終ラインの処置に対して難治性でなかった疾患を有していた患者（非難治性）との間のC R率及びP R率の比較を提供する。図7 Dは、3つ以上の先行ラインの処置を有する患者と1～2つの先行ラインの処置を有する患者との間のC R率及びP R率の比較を提供する。

【0 0 4 6】

【図8】図8は、有効性評価可能集団における各患者の追跡期間の概要を示す。死亡時刻、試験中止、進行性疾患（P D）の決定、第1の部分奏効（P R）の決定及び第1の完全奏効（C R）の決定が示される。レナリドミド処置の最終日及びポラツズマブベドチン処置の最終日の時間も提供される。さらに、処置を継続した患者が示される。

【0 0 4 7】

【図9】図9は、実施例2に記載の第I b / I I相臨床試験における有効性評価可能集団についての無増悪生存期間（P F S）のK a p l a n - M e i e rプロットを示す。試験処置の開始から測定した1 2ヶ月のP F Sは8 3 . 4 %（信頼区間：7 0 . 8 5 - 9 5 . 9 6）であった。追跡期間の中央値は1 5 . 1ヶ月であった。P F Sの中央値に達しなかった。¹ P F Sは治験責任医師が決定した。C I = 信頼区間；N E = 評価不能。

【0 0 4 8】

【図10】図10 A～図10 Dは、L u g a n o基準を用いたI R Cによる評価に基づく有効性評価可能集団からの示された患者サブグループにおける完全奏効（C R）率、部分奏効（P R）率及び全奏効（O R R）率の分析を示す。図10 Aは、化学免疫療法による最初の抗リンパ腫処置の開始から2 4ヶ月以内に疾患が進行した（第一選択処置でP O D 2 4）患者と、第一選択処置でP O D 2 4なしの患者との間のC R率、P R率及びO R R率の比較を提供する。図10 Bは、3～5個のF L I P Iリスク因子（F L I P I高（3～5））を有する高リスク群に分類される患者と、0～2個のF L I P Iリスク因子（F L I P I低（0～2））を有する低リスク群に分類される患者との間のC R、P R及びO R R率の比較を提供する。図10 Cは、最終ラインの処置に対して難治性の疾患を有していた患者（難治性）と最終ラインの処置に対して難治性の疾患を有していなかった患者（非難治性）との間のC R率、P R率及びO R R率の比較を提供する。難治性疾患は、最後の抗リンパ腫治療終了日から6ヶ月以内に応答、進行又は再発がないこととして定義された。図10 Dは、3つ以上の先行ラインの処置を有する患者と1～2つの先行ラインの処置を有する患者との間のC R率、P R率及びO R R率の比較を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0 0 4 9】

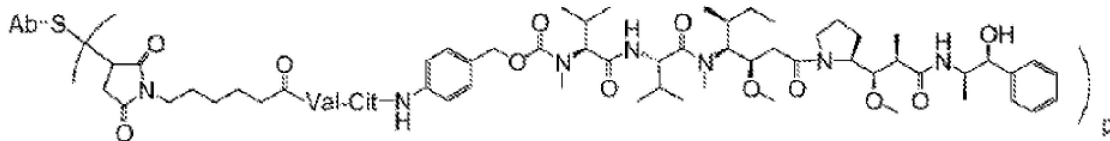
本明細書で使用される場合、「ポラツズマブベドチン」という用語は、IUPHAR／BPS番号8404、KEGG番号D10761、又はCAS登録番号1313206-42-6を有する抗CD79b免疫複合体を指す。ポラツズマブベドチンは、「ポラツズマブベドチン-p i i q」、「h u M A 7 9 b v 2 8 - M C - v c - P A B - M M A E」、「D C D S 4 5 0 1 A」、又は「R G 7 5 9 6」とも互換的に呼ばれる。

【0050】

個体（例えば、ヒト）におけるリンパ腫（例えば、濾胞性リンパ腫（FL）、例えば、再発性／難治性FL）を処置するため又はその進行を遅延させるための方法であって、個体に、有効量の抗CD79b免疫複合体（例えば、h u M A 7 9 b v 2 8 - M C - v c - P A B - M M A E（これは、ポラツズマブベドチンとしても知られている））、免疫調節剤（例えば、レナリドミド）及び抗CD20剤（例えば、オビヌツズマブ又はリツキシマブなどの抗CD20抗体）を投与することを含み、ここで、個体は、処置後に少なくとも疾患安定（SD）（例えば、少なくともSDなど、少なくとも部分奏効（PR）又は完全寛解／完全奏効（CR））の応答を達成する方法が本明細書で提供される。

【0051】

いくつかの実施形態において、方法は、濾胞性リンパ腫（FL）、例えば、再発性／難治性FLを有する個体を、（a）下記の式を含む免疫複合体を個体に投与することによって処置することを含む



式中Abは、（i）配列番号21のアミノ酸配列を含むHVR-H1；（ii）配列番号22のアミノ酸配列を含むHVR-H2；（iii）配列番号23のアミノ酸配列を含むHVR-H3；（iv）配列番号24のアミノ酸配列を含むHVR-L1；（v）配列番号25のアミノ酸配列を含むHVR-L2；及び（vi）配列番号26のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む抗CD79b抗体であって、pは1～8である（例えば、2～5又は3～4）、（b）免疫調節剤（例えば、レナリドミド）、及び（c）抗CD20抗体（例えば、オビヌツズマブ又はリツキシマブ）。いくつかの実施形態では、免疫複合体は、約1.4mg/kg～約1.8mg/kgの用量で投与され、免疫調節剤（例えば、レナリドミド）は、約10mg～約20mgの用量で投与され、抗CD20剤（例えば、オビヌツズマブ）は、1000mgの用量で投与され、個体は、少なくとも疾患安定（SD）の応答を達成する（例えば、少なくともSD、少なくとも部分奏効（PR）、又は完全奏効若しくは完全寛解（CR））。いくつかの実施形態では、免疫複合体は、約1.4mg/kg～約1.8mg/kgの用量で投与され、免疫調節剤（例えば、レナリドミド）は、約10mg～約20mgの用量で投与され、抗CD20剤（例えば、リツキシマブ）は、375mg/m²の用量で投与され、個体は、少なくとも疾患安定（SD）の応答を達成する（例えば、少なくともSD、少なくとも部分奏効（PR）、又は完全奏効若しくは完全寛解（CR））。

【0052】

I. 一般的技術

本開示の実施は、別段の記載がない限り、分子生物学（組換え技術を含む）、微生物学、細胞生物学、生化学、及び免疫学の従来技術を使用し、これらは当業者の技術範囲内である。そのような技術は、文献、例えば、「Molecular Cloning: A Laboratory Manual」、第2版（Sambrookら、1989）において十分に説明されている。「Oligonucleotide Synthesis」（M. J. Gait, 編、1984）；「Animal Cell Culture」（R. I. Freshney, 編、1987）；「Methods in Enzymology

y) (Academic Press, Inc.) ; 「Current Protocols in Molecular Biology」 (F. M. Ausubelら編、1987、及び定期的な更新) ; 「PCR: The Polymerase Chain Reaction」、(Mullisら編、1994) ; 「A Practical Guide to Molecular Cloning」 (Perbal Bernard V., 1988) ; 「Phage Display: A Laboratory Manual」 (Barbasら、2001) において完全に説明される。

【0053】

II. 定義

本発明を詳細に説明する前に、本発明が特定の組成物又は生物学的系に限定されず、それらが言うまでもなく多種多様であることを理解されたい。本明細書で使用される専門用語が特定の実施形態を説明することのみを目的としており、限定するようには意図されていないことも理解されたい。

【0054】

本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用されるとき、単数形「a」、「an」、及び「the」は、別途内容が明確に指示しない限り、複数の指示対象を含む。したがって、例えば、「分子 (a molecule)」への言及は、必要に応じて2つ以上のそのような分子の組合せを含む。

【0055】

本明細書で使用される「約」という用語は、この技術分野の当業者であれば容易に理解する、それぞれの値の通常の誤差範囲を指す。本明細書における「約」が付く値又はパラメータへの言及は、その値又はパラメータ自体を対象とする実施形態を含む（かつ説明する）。

【0056】

本明細書に記載の本発明の態様及び実施形態は、態様及び実施形態「を含む (comprising)」、「からなる (consisting)」、及び「から本質的になる (consisting essentially of)」を含むことが理解される。

【0057】

本明細書で使用される「CD79b」という用語は、特に明記しない限り、霊長類（例えば、ヒト、カニクイザル（「cyno」））及びげっ歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む任意の脊椎動物源由来の任意の天然CD79bを指す。ヒトCD79bは、本明細書で「Igβ」、「B29」、「DNA225786」、又は「PRO36249」とも称される。シグナル配列を含む例示的なCD79b配列が、配列番号1に示される。シグナル配列を含まない例示的なCD79b配列が、配列番号2に示される。「CD79b」という用語は、「完全長」のプロセッシングされていないCD79b、並びに細胞内のプロセッシングから得られるCD79bの任意の形態を包含する。この用語はまた、CD79bの天然に存在する変異体、例えば、スプライス変異体、対立遺伝子変異体及びアイソフォームを包含する。本明細書に記載されるCD79bポリペプチドは、ヒト組織型から、若しくは別の源から等、多様な源から単離され得るか、又は組み換え法又は合成法によって調製され得る。「天然配列CD79bポリペプチド」とは、対応する、自然界に由来するCD79bポリペプチドと同じアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む。このような天然配列CD79bポリペプチドは、自然界から単離され得るか、又は組み換え手法若しくは合成手法によって産生され得る。「天然配列CD79bポリペプチド」という用語は、具体的には、特定のCD79bポリペプチド（例えば、細胞外ドメイン配列）の自然発生切頭型若しくは分泌型、自然発生変異形態（例えば、オルタナティブスプライシング型）、及びポリペプチドの自然発生対立遺伝子変異体を包含する。

【0058】

本明細書で使用される「CD20」は、ヒトBリンパ球抗原CD20（CD20、Bリンパ球表面抗原B1、Leu-16、Bp35、BM5、及びLF5としても知られており；その配列は、SwissProtデータベースエントリP11836によって特徴付

10

20

30

40

50

けられる)を指し、プレBリンパ球及び成熟Bリンパ球上に位置する約35kDの分子量を有する疎水性膜貫通タンパク質である。(Valentine, M. A., ら, J. Biol. Chem. 264 (19) (1989) 11282-11287; Tedder, T. F., ら, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 85 (1988) 208-12; Stamenkovic, I., ら, J. Exp. Med. 167 (1988) 1975-80; Einfeld, D. A. ら, EMBO J. 7 (1988) 711-7; Tedder, T. F., ら, J. Immunol. 142 (1989) 2560-8)。対応するヒト遺伝子は、MS4A1としても知られる膜貫通4ドメイン、サブファミリーA、メンバー1である。この遺伝子は、膜貫通4A遺伝子ファミリーのメンバーをコードする。この新生タンパク質ファミリーのメンバーは、共通の構造的特徴及び類似のイントロン／エクソンスプライス境界によって特徴付けられ、造血細胞及び非リンパ組織の間で固有の発現パターンを示す。この遺伝子は、B細胞の形質細胞への発達及び分化において役割を果たすBリンパ球表面分子をコードする。このファミリーメンバーは、ファミリーメンバーのクラスターの中で11q12に局在している。この遺伝子の選択的スプライシングは、同じタンパク質をコードする2つの転写変異体をもたらす。

【0059】

「CD20」及び「CD20抗原」という用語は、本明細書では互換的に使用され、細胞によって天然に発現されるか、又はCD20遺伝子をトランスフェクトされた細胞上で発現されるヒトCD20の任意の変異体、アイソフォーム及び種ホモログを含む。本発明の抗体のCD20抗原への結合は、CD20を不活性化することによって、CD20を発現する細胞(例えば、腫瘍細胞)の死滅を媒介する。CD20を発現する細胞の死滅は、以下の機構:細胞死／アポトーシス誘導、ADCC及びCDCの1つ又は複数によって起こり得る。当技術分野で認識されているCD20の同義語には、Bリンパ球抗原CD20、Bリンパ球表面抗原B1、Leu-16、Bp35、BM5及びLF5が含まれる。

【0060】

「CD20抗原の発現」という用語は、細胞、例えばT細胞又はB細胞における、CD20抗原の有意な発現レベルを示すことを意図している。一実施形態では、本発明の方法に従って処置される患者は、B細胞腫瘍又は癌上に有意なレベルのCD20を発現する。

「CD20を発現する癌」を有する患者は、当技術分野で公知の標準的なアッセイによって決定することができる。例えば、CD20抗原の発現は、免疫組織化学(IHC)検出、FACSを使用して、又は対応するmRNAのPCRベースの検出を介して測定される。

【0061】

「親和性」は、分子(例えば、抗体)とその結合パートナー(例えば、抗原)との単一の結合部位の間の非共有性相互作用の合計の強度を指す。別途示されない限り、本明細書で使用される場合、「結合親和性」は、結合対のメンバー(例えば、抗体及び抗原)間の1:1の相互作用を反映する固有の結合親和性を指す。分子XのそのパートナーYに対する親和性は一般に、解離定数(Kd)によって表され得る。親和性は、本明細書に記載するものを含め、当技術分野で一般的な方法によって測定することができる。結合親和性を測定するための具体的な例証的説明及び例示的な実施形態が以下に記載される。

【0062】

「親和性成熟」抗体とは、改変などを有しない親抗体と比較して、1つ以上の超可変領域(HVR)に1つ以上の改変を有し、そのような改変により抗体の抗原に対する親和性が改善される抗体を指す。

【0063】

「抗体」という用語は、本明細書では最も広い意味で使用され、限定されるものではないが、それらが所望の抗原結合活性を示す限り、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体(例えば、二重特異性抗体)、及び抗体断片を含めた、様々な抗体構造を包含する。

【0064】

「抗体断片」は、インタクト抗体が結合する抗原を結合するインタクト抗体の一部を含

むインタクト抗体以外の分子を指す。抗体断片の例には、Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂；ダイアボディ；線形抗体；一本鎖抗体分子（例えばscFv）；及び抗体断片から形成された多重特異性抗体が含まれるが、これらに限られない。

【0065】

参照抗体と「同じエピトープに結合する抗体」は、競合アッセイにおいて、参照抗体がその抗原に結合するのを50%以上遮断する抗体、及び逆に、競合アッセイにおいて、抗体がその抗原に結合するのを50%以上遮断する参照抗体を指す。例示の競合アッセイが本明細書に提供される。

【0066】

「エピトープ」という用語は、抗体が結合する抗原分子上の特定の部位を指す。

10

【0067】

「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、重鎖及び／又は軽鎖の残りの部分が異なる供給源又は種に由来する抗体を指す。

【0068】

抗体の「クラス」は、その重鎖によって保有される定常ドメイン又は定常領域の型を指す。抗体には、次の5種類の主要なクラスがある：IgA、IgD、IgE、IgG、及びIgMであり、これらのいくつかは、さらにサブクラス（アイソタイプ）、例えば、IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgA₁、及びIgA₂に分かれてもよい。免疫グロブリンの異なるクラスに対応する重鎖定常ドメインは、それぞれα、δ、ε、γ、及びμと呼ばれる。

20

【0069】

用語「抗CD79b抗体」又は「CD79bに結合する抗体」とは、抗体がCD79bの標的化において診断剤及び／又は治療薬剤として有用であるような十分な親和性を有して、CD79bに結合可能である抗体を指す。好ましくは、無関係な非CD79bタンパク質に対する抗CD79b抗体の結合度は、例えばラジオイムノアッセイ（RIA）によって測定されるCD79bに対する抗体の結合の約10%未満である。一定の実施形態では、CD79bに結合する抗体は、 $\leq 1 \mu\text{M}$ 、 $\leq 100 \text{ nM}$ 、 $\leq 10 \text{ nM}$ 、 $\leq 1 \text{ nM}$ 又は $\leq 0.1 \text{ nM}$ の解離定数（K_d）を有する。ある特定の実施形態において、抗CD79b抗体は、異なる種に由来するCD79b間で保存されているCD79bのエピトープに結合する。

30

【0070】

本発明による「抗CD20抗体」という用語は、抗体がCD20を標的とする際の診断剤及び／又は治療剤として有用であるように十分な親和性でCD20に結合することができる抗体を指す。好ましくは、無関係な非CD20タンパク質に対する抗CD20抗体の結合度は、例えばラジオイムノアッセイ（RIA）によって測定されるCD20に対する抗体の結合の約10%未満である。特定の実施形態では、CD20に結合する抗体は、 $\leq 1 \mu\text{M}$ 、 $\leq 100 \text{ nM}$ 、 $\leq 10 \text{ nM}$ 、 $\leq 1 \text{ nM}$ 又は $\leq 0.1 \text{ nM}$ の解離定数（K_d）を有する。ある特定の実施形態において、抗CD20抗体は、異なる種に由来するCD20間で保存されているCD20のエピトープに結合する。

【0071】

40

「単離された」抗体とは、その自然環境の構成要素から分離されているものである。一部の実施形態において、抗体は、例えば、電気泳動（例えば、SDS-PAGE、等電点電気泳動（IEF）、キャピラリー電気泳動）又はクロマトグラフ（例えば、イオン交換又は逆相HPLC）によって決定される、95%超又は99%超の純度まで精製される。抗体純度の評価のための方法の総説については、例えば、Flatmanら、J. Chromatogr. B 848:79-87（2007）を参照されたい。抗体の「可変領域」又は「可変ドメイン」とは、抗体の重鎖又は軽鎖のアミノ末端ドメインを指す。重鎖可変ドメインは「VH」と称され得る。軽鎖可変ドメインは「VL」と称され得る。これらのドメインは、一般に、抗体の最も可変性の高い部分であり、抗原結合部位を含有する。

【0072】

50

「抗CD79b抗体をコードする単離された核酸」とは、抗体の重鎖及び軽鎖（又はそれらの断片）をコードする1つ以上の核酸分子を指し、単一のベクター又は別個のベクター内のそのような核酸分子（複数可）を含み、そのような核酸分子（複数可）は、宿主細胞内の1つ以上の場所に存在する。

【0073】

本明細書で使用される場合、「モノクローナル抗体」という用語は、実質的に同種の抗体の集団から得られた抗体を指し、すなわち、その集団を構成する個々の抗体は、同一であり、及び／又は同じエピトープに結合するが、例えば、自然発生突然変異を含有するか、又はモノクローナル抗体調製物の産生中に生じる、起こり得る変異型抗体は例外であり、かかる変異型は一般的に少量で存在する。典型的には異なる決定基（エピトープ）に対して指向する異なる抗体を含むポリクローナル抗体製剤とは対照的に、モノクローナル抗体製剤のそれぞれのモノクローナル抗体は、抗原上の単一の決定基に対して指向する。したがって、修飾語「モノクローナル」は、抗体の実質的に均一な集合から得られる抗体の特徴を示し、任意の特定の方法による抗体の産生を必要とするように解釈すべきではない。例えば、本発明に従って使用されるモノクローナル抗体は、ハイブリドーマ法、組み換えDNA法、ファージディスプレイ法、及びヒト免疫グロブリン遺伝子座の全部又は一部を含有するトランスジェニック動物を利用する方法を含むが、これらに限定されない多様な技法によって作製することができ、モノクローナル抗体を作製するためのそのような方法及び他の例示的な方法が、本明細書に記載されている。

【0074】

「ネイキッド抗体」とは、異種部位（例えば、細胞毒性部位）又は放射性標識に結合していない抗体を指す。ネイキッド抗体は、医薬製剤中に存在していてもよい。

【0075】

「ネイティブ抗体」とは、様々な構造を持つネイティブに存在する免疫グロブリン分子を指す。例えば、ネイティブIgG抗体は、2本の同一の軽鎖と2本の同一の重鎖がジスルフィド結合したものを含む、約150,000ダルトンのヘテロテトラメリック糖タンパク質である。N末端からC末端までの各重鎖は、可変重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）を有し、これに3つの定常ドメイン（CH1、CH2、及びCH3）が続く。同様に、N末端からC末端までの各軽鎖は、可変軽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）を有し、これに定常軽（CL）ドメインが続く。抗体の軽鎖は、その定常ドメインのアミノ酸配列に基づき、カッパ（κ）及びラムダ（λ）と呼ばれる2種類の1つに割り当てられてもよい。

【0076】

用語「Fc領域」とは、本明細書では定常領域の少なくとも一部分を含有する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。該用語は、天然配列Fc領域と変異体Fc領域とを含む。一実施形態では、ヒトIgG重鎖Fc領域は、Cys226から、又はPro230から、重鎖のカルボキシル末端までに及ぶ。しかしながら、Fc領域のC末端リジン（Lys447）は、存在していてもよく、又は存在していてもよい。本明細書で特に明記されない限り、Fc領域又は定常領域におけるアミノ酸残基のナンバリングは、Kabataら、Sequences of Proteins of Immunological Interest、第5版、Public Health Service、National Institutes of Health、Bethesda、MD、1991に記載されるEUNanバリングシステム（EUインデックスとも呼ばれる）に従う。

【0077】

「フレームワーク」又は「FR」は、超可変領域（HVR）残基以外の可変ドメイン残基を指す。可変ドメインのFRは、一般に、以下の4つのFRドメインからなる。FR1、FR2、FR3及びFR4。したがって、HVR及びFR配列は、一般的に、VH（又はVL）中において以下の配列で現れる。FR1-H1（L1）-FR2-H2（L2）-FR3-H3（L3）-FR4。

【0078】

本明細書の目的において「受容体ヒトフレームワーク」とは、以下に定義するように、ヒト免疫グロブリンフレームワーク又はヒトコンセンサスフレームワークに由来する軽鎖可変ドメイン（VL）フレームワーク又は重鎖可変ドメイン（VH）フレームワークのアミノ酸配列を含むフレームワークである。ヒト免疫グロブリンフレームワーク又はヒトコンセンサスフレームワーク「由来の」アクセプターヒトフレームワークは、その同じアミノ酸配列を含んでいてもよく、又はアミノ酸配列の変更を含んでいてもよい。いくつかの実施形態では、アミノ酸変更の数は、10以下、9以下、8以下、7以下、6以下、5以下、4以下、3以下、又は2以下である。いくつかの実施形態では、VLアクセプターヒトフレームワークは、VLヒト免疫グロブリンフレームワーク配列又はヒトコンセンサスフレームワーク配列に対して、配列が同一である。

10

【0079】

「完全長抗体」、「インタクトな抗体」、及び「全抗体」という用語は、本明細書で、天然抗体構造と実質的に同様の構造を有するか、又は本明細書に定義されるFc領域を含有する重鎖を有する抗体を指すように同義に使用される。

【0080】

用語「宿主細胞」、「宿主細胞株」及び「宿主細胞培養」は互換的に使用され、外因性核酸が導入された細胞、及びそのような細胞の子孫を含む細胞を指す。宿主細胞には「形質転換体」及び「形質転換細胞」が含まれ、これらの細胞には、一次形質転換細胞及びそれに由来する子孫が、継代数に関係なく含まれる。子孫は、親細胞と核酸含有量の点で完全に同一でない場合があるが、突然変異を含んでもよい。本明細書では、最初に形質転換された細胞においてスクリーニング又は選択されたものと同じ機能又は生物学的活性を有する変異体の子孫が、含まれる。

20

【0081】

「ヒト抗体」とは、ヒト若しくはヒト細胞により産生された抗体、又はヒト抗体レパートリなどのヒト抗体をコードする配列を利用した非ヒト由来の抗体に対応するアミノ酸配列を有する抗体である。このヒト抗体の定義は、非ヒト抗原結合残基を含むヒト化抗体を明確に除外する。

【0082】

「ヒトコンセンサスフレームワーク」は、ヒト免疫グロブリンVL又はVHフレームワーク配列の選択において、最も一般的に生じるアミノ酸残基を表すフレームワークである。一般に、ヒト免疫グロブリンVL又はVH配列の選択は、可変ドメイン配列のサブグループからである。一般に、配列のサブグループは、Kabatら、Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第5版, NIH Publication 91-3242, Bethesda MD (1991)、第1-3巻におけるようなサブグループである。一実施形態では、VLについては、サブグループは、Kabatら（上記参照）におけるサブグループカッパIである。一実施形態では、VHについては、サブグループは、Kabatら（上記参照）におけるサブグループIIIIである。

30

【0083】

「ヒト化」抗体とは、非ヒトHVR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キメラ抗体を指す。ある特定の実施形態では、ヒト化抗体は、少なくとも1つの、典型的には2つの可変ドメインの実質的に全てを含むものであり、それにおいて、HVR（例えば、CDR）の全て又は実質的に全てが非ヒト抗体のものに相当し、FRの全て又は実質的に全てがヒト抗体のものに相当する。ヒト化抗体は、必要に応じて、ヒト抗体に由来する抗体定常領域の少なくとも一部を含んでいてもよい。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。

40

【0084】

「超可変領域」又は「HVR」という用語は、本明細書で使用される場合、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」）を形成する、抗体

50

の可変ドメインの領域のそれぞれを指す。概して、ネイティブの4本鎖抗体は、6個のHVRを含み、VHにおいては3個(H1、H2、H3)、VLにおいては3個(L1、L2、L3)を含む。HVRは、一般的に、超可変ループ由来及び／又は「相補性決定領域」(CDR)由来のアミノ酸残基を含み、後者は、最も高い配列可変性を有し、及び／又は抗原認識に関与している。例示的な超可変ループは、アミノ酸残基26-32(L1)、50-52(L2)、91-96(L3)、26-2(H1)、53-55(H2)、及び96-101(H3)に存在する。(Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917(1987)。)例示的なCDR(CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3)は、L1のアミノ酸残基24-34、L2の50-56、L3の89-97、H1の31-35B、H2の50-65及びH3の95-102に存在する。(Kabata, Sequences of Proteins of Immunological Interest、第5版、Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD(1991)。)VHにおけるCDR1を除き、CDRは、概して、超可変ループを形成するアミノ酸残基を含む。CDRは、「特異性決定領域」、すなわち「SDR」も含み、それは、抗原と接触する残基である。SDRは、省略-CDR、すなわちa-CDRと呼ばれるCDRの領域内に含まれる。例示的なa-CDR(a-CDR-L1、a-CDR-L2、a-CDR-L3、a-CDR-H1、a-CDR-H2及びa-CDR-H3)は、L1の31-34、L2の50-55、L3の89-96、H1の31-35B、H2の50-58及びH3の95-102のアミノ酸残基に存在する。(Almagro and Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633(2008)を参照。)別段の指示がない限り、HVR残基及び可変ドメイン内の他の残基(例えば、FR残基)は、本明細書において、上記のKabataに準じてナンバリングされている。

【0085】

「可変領域」又は「可変ドメイン」とは、抗体と抗原との結合に関与する、抗体の重鎖又は軽鎖のドメインである。天然の抗体の重鎖及び軽鎖の可変ドメイン(それぞれVH及びVL)は、概して、類似の構造を有しており、各ドメインは、4つの保存されたフレームワーク領域(FR)と、3つの超可変領域(HVR)と、を含む。例えば、Kindtら、Kuby Immunology、第6版、W. H. Freeman and Co.、第91頁(2007)を参照。単一のVH又はVLドメインは、抗原結合特異性を付与するために充分であり得る。さらに、特定の抗原に結合する抗体は、抗原に結合する抗体のVH又はVLドメインを使用し、それぞれ、相補的VL又はVHドメインのライブラリをスクリーニングして、単離してもよい。例えば、Portolanoら、J. Immunol. 150:880-887(1993);Clarksonら、Nature 352:624-628(1991)を参照。

【0086】

「エフェクター機能」とは、抗体のFc領域に起因する生物学的活性のことで、抗体のアイソタイプによって異なる。抗体エフェクター機能の例としては、以下のものが挙げられる：C1q結合及び補体依存性細胞毒性(CDC);Fc受容体結合;抗体依存性細胞媒介性細胞毒性(ADCC);貪食;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;及びB細胞活性化。

【0087】

「CD79bポリペプチド変異体」は、本明細書に開示される完全長ネイティブ配列CD79bポリペプチド配列、本明細書に開示されるシグナルペプチドを欠くCD79bポリペプチド配列、本明細書に開示されるシグナルペプチドを伴う又は伴わないCD79bポリペプチドの細胞外ドメイン、又は本明細書に開示される完全長CD79bポリペプチド配列の任意の他の断片(完全長CD79bポリペプチドの完全なコード配列の一部のみを表す核酸によってコードされるものなど)と少なくとも約80%のアミノ酸配列同一性を有する本明細書で定義されるCD79bポリペプチド、好ましくは活性CD79bポリ

ペプチドを意味する。かかるCD79bポリペプチド変異体としては、例えば、1つ以上のアミノ酸残基が完全長天然アミノ酸配列のN末端又はC末端に付加又は欠失されたCD79bポリペプチドが挙げられる。通常、CD79bポリペプチド変異体は、本明細書に開示される完全長ネイティブ配列CD79bポリペプチド配列、本明細書に開示されるシグナルペプチドを欠くCD79bポリペプチド配列、本明細書に開示されるシグナルペプチドを伴う又は伴わないCD79bポリペプチドの細胞外ドメイン、又は本明細書に開示される全長CD79bポリペプチド配列の任意の他の具体的に定義された断片に対して、少なくとも約80%のアミノ酸配列同一性、あるいは少なくとも約81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%のアミノ酸配列同一性を有する。通常、CD79b変異体ポリペプチドは、少なくとも約10アミノ酸長、あるいは少なくとも約20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、500、510、520、530、540、550、560、570、580、590、600アミノ酸長、又はそれよりも長い。任意で、CD79b変異体ポリペプチドは、天然CD79bポリペプチド配列と比較して1つ以下の保存的アミノ酸置換、あるいは天然CD79bポリペプチド配列と比較して2、3、4、5、6、7、8、9、又は10個以下の保存的アミノ酸置換を有する。

【0088】

基準となるポリペプチド配列に関する「アミノ酸配列同一性パーセント(%)」は、配列同一性最大パーセントが得られるように、配列をアライメントし、必要に応じてギャップを導入した後に、いかなる保存的置換も配列同一性の部分として考慮せずに、基準となるポリペプチド配列におけるアミノ酸残基と同一である、候補配列におけるアミノ酸残基の割合として定義される。アミノ酸配列同一性パーセントを決定する目的のための整列は、当技術分野における技術の範囲内にある種々の方法において、例えば、BLAST、BLAST-2、ALIGN、又はMegalign(DNASTAR)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ェアを用いて達成され得る。当業者であれば、比較される配列の全長にわたって最大のア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、配列のアラインメントのための適切なパラメータを決定することができる。しかしながら、本明細書での目的のために、アミノ酸配列同一性%値は、配列比較コンピュータプログラムALIGN-2を用いて生成している。ALIGN-2配列比較コンピュータプログラムは、Genentech, Inc. が作成したものであり、ソースコードは、使用者用書類と共に、米国著作権局、Washington D.C.、20559に提出され、ここで、米国著作権登録番号TXU510087として登録されている。ALIGN-2プログラムは、Genentech, Inc. (South San Francisco, California) から公的に入手可能であり、又はそのソースコードからコンパイルし得る。ALIGN-2プログラムは、デジタルUNIX V4.0Dを含め、UNIXオペレーティングシステムで使用するためにコンパイルされるべきである。全ての配列比較パラメータは、ALIGN-2プログラムによって設定されており、変わらない。

【0089】

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

$$100 \times \text{分数 } X / Y$$

式中、Xは、配列アラインメントプログラムALIGN-2によって、そのプログラムのAとBのアラインメントにおいて同一のマッチとしてスコア付けされたアミノ酸残基の数であり、Yは、B中のアミノ酸残基の総数である。アミノ酸配列Aの長さがアミノ酸配列Bの長さに等しくない場合、A対Bの%アミノ酸配列同一性は、B対Aの%アミノ酸配列同一性に等しくないことが理解されよう。特に明記しない限り、本明細書で使用される全ての%アミノ酸配列同一性の値は、ALIGN-2コンピュータプログラムを使用して直前の段落に記載されているように得られる。

【0090】

用語「ベクター」とは、本明細書で使用される場合、連結している別の核酸を増殖することができる核酸分子を指す。この用語には、自己複製する核酸構造としてのベクターだけでなく、ベクターが導入された宿主細胞のゲノムに組み込まれたベクターも含まれる。ある種のベクターは、それらが作動的に連結された核酸の発現を指示することができる。そのようなベクターは、本明細書では「発現ベクター」と呼ばれる。

【0091】

「免疫複合体」は、1つ以上の異種分子にコンジュゲートされている抗体であり、限定されないが、細胞傷害剤を含む。

【0092】

本明細書で提供される式の文脈において、「p」は、抗体当たりの薬物部分の平均数を指し、これは、例えば、抗体当たり約1～約20個の薬物部分、特定の実施形態では、抗体当たり1～約8個の薬物部分の範囲であることができる。本発明は、抗体あたりの平均薬物負荷が約2～約5、又は約3～約4（例えば、約3.5）である式Iの抗体-薬物化合物の混合物を含む組成物を含む。

【0093】

本明細書で使用する「細胞傷害剤」という用語は、細胞の機能を阻害若しくは阻止し、及び／又は細胞死若しくは破壊を引き起こす物質を指す。細胞傷害剤としては、放射性同位体（例えば、 At^{211} 、 I^{131} 、 I^{125} 、 Y^{90} 、 Re^{186} 、 Re^{188} 、 Sm^{153} 、 Bi^{212} 、 P^{32} 、 Pb^{212} 、及びLuの放射性同位体）；化学療法剤又は薬物（例えば、メトトレキサート、アドリアマイシン、ビンカルカロイド（ビンクリスチン、ビンブラスチン、エトポシド）、ドキソルビシン、メルファラン、マイトマイシンC、クロラムブシル、ダウノルビシン又は他の挿入剤）；成長阻害剤；酵素及びその断片、例えば核分解酵素；抗生物質；細菌、真菌、植物又は動物由来の低分子毒素又は酵素的活性毒素などの毒素（その断片及び／又は変異体を含む）；並びに下記に開示される様々な抗腫瘍剤又は抗癌剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0094】

「癌」及び「癌性」という用語は、制御されていない細胞成長を典型的に特徴とする哺乳動物における生理学的状態を指すか、又は説明する。癌の例としては、B細胞リンパ腫（低悪性度／濾胞性非ホジキンリンパ腫（NHL）、小リンパ球性（SL）NHL、中悪性度／濾胞性NHL、中悪性度びまん性NHL、高悪性度免疫芽細胞性NHL、高悪性度リンパ芽球性NHL、高悪性度小型非切れ込み核細胞性NHL、巨大腫瘤病変性NHL、マントル細胞リンパ腫、AIDS関連リンパ腫、及びワルデンシュトレームマクログロブリン血症を含む）、慢性リンパ性白血病（CLL）、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、有毛細胞白血病、慢性骨髄芽球性白血病、及び移植後リンパ増殖性障害（PTLD）、並びに母斑症、浮腫（例えば脳腫瘍に関連するもの）、及びメイグス症候群に関連する異常血管増殖が挙げられるが、これらに限定されない。より具体的な例としては、限定されないが、再発性又は難治性NHL、第一線の（front line）低悪性度NHL、ステージIII／IV NHL、化学療法抵抗性NHL、前駆Bリンパ芽球性白血病及び／又はリンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、B細胞慢性リンパ性白血病及び／又は前リンパ球性白血病及び／又は小リンパ球性リンパ腫、B細胞前リンパ球性リンパ腫、免疫細胞腫及び／又はリンパ形質細胞性リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、辺縁帯B細胞リンパ腫、脾臓辺縁帯リンパ腫、節性辺縁帯-MALTリンパ腫、結節性辺縁帯リンパ腫、ヘア

リー細胞白血病、形質細胞腫及び／又は形質細胞骨髓腫、低悪性度／濾胞性リンパ腫、中間悪性度／濾胞性NHL、マントル細胞リンパ腫、濾胞中心リンパ腫（濾胞性）、濾胞性リンパ腫（例えば、再発性／難治性濾胞性リンパ腫）中悪性度びまん性NHL、びまん性大細胞リンパ腫（DLBCL）、急速進行型NHL（急速進行型の第一線のNHL及び急速進行型再発性NHLを含む）、自家幹細胞移植後に再発する、又は自家幹細胞移植に対して難治性のNHL、縦隔原発B細胞性大細胞型リンパ腫、原発性体液性リンパ腫、高悪性度免疫芽細胞性NHL、高悪性度リンパ芽球性NHL、高悪性度の小さな非切れ込み型細胞性NHL、巨大腫瘤病変NHL、バーキットリンパ腫、前駆（周辺）大顆粒リンパ球性白血病、菌状息肉症及び／又はセザリー症候群、皮膚（皮膚性）リンパ腫、未分化大細胞リンパ腫、血管中心性リンパ腫が含まれる。

10

【0095】

「個体」又は「対象」は、哺乳動物である。哺乳動物には、家畜（例えば、ウシ、ヒツジ、ネコ、イヌ、及びウマ）、霊長類（例えば、ヒト、及びサルなどの非ヒト霊長類）、ウサギ、並びに齧歯類（例えば、マウス及びラット）が含まれるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、個体又は対象は、ヒトである。

【0096】

薬剤、例えば、医薬製剤の「有効量」は、所望の治療結果又は予防結果を達成するために必要な薬用量及び所要期間で有効な量を指す。

【0097】

「医薬製剤」という用語は、調製物中に含有される活性成分の生物学的活性が有効になるような形態であり、かつ製剤を投与する対象にとって許容できないほど有毒である更なる構成成分を含有しない調製物を指す。

20

【0098】

「薬学的に許容され得る担体」は、対象にとって無毒である、活性成分以外の医薬製剤中の成分を指す。薬学的に許容され得る担体には、緩衝剤、賦形剤、安定剤、又は防腐剤が含まれるが、これらに限定されない。

【0099】

本明細書で使用される場合、「処置（treatment）」（及びその文法的な変形語、例えば、「処置する（treat）」又は「処置すること（treating）」）は、処置される個体の本来の経過を変える試みにおける臨床的介入を指し、予防のために、又は臨床病理の経過の間に行うことができる。処置の望ましい効果には、遊離軽鎖の減少、疾患の発生又は再発の予防、症状の緩和、疾患の任意の直接的又は間接的病理学的帰結の縮小、疾患の進行速度の減少、病状の回復又は寛解、及び緩解又は予後の改善が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の抗体は、疾患の発症を遅延させるために、又は疾患の進行を遅らせるために使用される。

30

【0100】

「CD79b陽性癌」という用語は、表面上にCD79bを発現している細胞を含む癌を指す。いくつかの実施形態では、細胞表面上のCD79bの発現は、例えば免疫組織化学、FACSなどの方法でCD79bに対する抗体を使用して決定される。あるいは、CD79bのmRNA発現は、細胞表面上のCD79b発現と相関すると考えられ、in situハイブリダイゼーション及びRT-PCR（定量的RT-PCRを含む）から選択される方法によって決定することができる。

40

【0101】

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

【0102】

化学療法剤とは、癌の処置に有用な化学的化合物である。化学療法剤及びその誘導体の例としては、以下のものが挙げられる：エルロチニブ（TARCEVA（登録商標）、Genentech／OSI Pharm.）、ボルテゾミブ（VELCADE（登録商標

50

)、Millennium Pharm.)、ジスルフィラム、エピガロカテキンガラート、サリノスポラミドA、カーフィルゾミブ、17-AAG (ゲルダナマイシン)、ラジコール、乳酸脱水素酵素A (LDH-A)、フルベストラント (FASLODEX (登録商標)、AstraZeneca)、スニチブ (SUTENT (登録商標)、Pfizer/Sugen)、レトロゾール (FEMARA (登録商標)、Novartis)、メシル酸イマチニブ (GLEEVEC (登録商標)、Novartis)、フィナサン酸塩 (VATALANIB (登録商標)、Novartis)、オキサリプラチン (登録商標)、Sanofi)、5-FU (5-フルオロウラシル)、ロイコボリン、ラパマイシン (シロリムス、RAPAMUNE (登録商標)、Wyeth)、ラパチニブ (TYKERB (登録商標)、GSK572016、Glaxo Smith Kline)、ロナファミブ (SCH 66336)、ソラフェニブ (NEXAVAR (登録商標)、Bayer Labs)、ゲフィチニブ (IRESSA (登録商標)、AstraZeneca)、AG1478、チオテパ、CYTOXAN (登録商標) シクロホスファミド等のアルキル化剤；ブスルファン、インプロスルファン及びピポスルファン等のアルキルスルホネート；ベンゾドーパ、カルボクオン、メチュレドーパ、ウレドパ等のアジリジン；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メラミンを含むエチレンイミン及びメチルアメラミン；アセトゲニン (特にブラタシンとブラタシノン)；カンプトテシン (トポテカンとイリノテカンを含む)；プリオスタチン；カリスタチン；CC-1065 (アドゼレシン、カルゼレシン、ビゼレシン合成類似体を含む)；クリプトフィシン (特にクリプトフィシン1及びクリプトフィシン8)；アドレノコルチコステロイド (プレドニゾン及びプレドニゾロンを含む)；酢酸シプロテロン；フィナステリド及びデュタステリドを含む5 α -レダクターゼ)；ボリノスタット、ロミデプシン、パノビノスタット、バルプロ酸、モセチノスタットドラスタチン；アルデスロイキン、タルクデュオカルマイシン (合成類似体、KW-2189及びCB1-TM1を含む)；エレタロピン；パンクラチスタチン；サルコジクチン；スポンギスタチン；クロラムブシル、クロマファジン、クロロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレスタミン、メクロレスタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベンビチン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロフォスファミド、ウラシルマスタード等の窒素マスタード、カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、及びラニムスチンのようなニトロソウレア；エニジン系抗生物質のような抗生物質 (例えば、カリチェマイシン、特にカリチェマイシン γ 1I及びカリチェマイシン ω 1I (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. 1994 33:183-186)；ダイネマイシンAを含むダイネマイシン；クロドロネート等のビスホスホネート；エスペラマイシンと同様に、ネオカルジノスタチン発色団及び関連する発色団エンジン抗生物質発色団)、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、オートラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン、カミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、6-ジアゾ-5-オキソ- β -ノルロイシン、ADRIAMYCIN (登録商標) (ドキソルビシン)、モルホリノドキソルビシン、シアノモルホリノドキソルビシン、2-ピロリノドキソルビシン、デオキシドキソルビシン)、エピルビシン、エソルビシン、エベロリムス、ソトラスタウリン (sotrataurin)、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシンC等のマイトマイシン、マイコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポルフィロマイシン、ピュロマイシン、ケラマイシン、ロドルビシン、ストレプトゾシン、ツベルクリジン、ウベニメックス、ジノスタチン、ゾルビシン；メトトレキサート及び5-フルオロウラシル (5-FU) 等の代謝拮抗剤；デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトトレキサート等の葉酸アナログ；フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン等のプリンアナログ；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、フロクスリジン等のピリミジン類縁体、カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオス

10

20

30

40

50

テイン、テストラクトン等のアンドロゲン；アミノグルテチミド、ミトタン、トリロステイン等の抗アドレナール；フロリン酸等の葉酸補充剤；エースグラトン；アルドホスファミド配糖体；アミノレブリン酸；エニルラシル；アムサクリン；ベストラブシル；ピサントレン；エダトラキサート；デフォファミン；デメコルシン；ジアジキオン；エルフォミチン；酢酸エリブチン；アンエポチロン；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシウレア；レンティナン；ロニダイニン；メイタンシン、アンサミトシン等のメイタンシノイド類；ミトグアゾン；マイトキサントロン；モビダムノール；ニトラエリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルビシン；ロソキサントロン；ポドフィリン酸；2-エチルヒドラジド；プロカルバジン；PSK（登録商標）多糖複合体（JHS Natural Products, Eugene, Oreg.）；ラゾキサン；リゾキシシン；シゾフラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジキオン；2, 2', 2''-トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン（特にT-2毒素、ベラキュリンA、ロリジンA及びアングイジン）；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；マイトブロニトール；マイトラクトール；ピポブロマン；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、TAXOL（パクリタキセル；Bristol-Myers Squibb Oncology、ニュージャージー州プリンストン）、ABRAXANE（登録商標）（クレモフォフリー）、パクリタキセルのアルブミン設計ナノ粒子製剤（American Pharmaceutical Partners、イリノイ州シャウンバーグ）、及びTAXOTERE（登録商標）（ドセタキセル、ドクセタキセル（doxetaxel）；Sanofi-Aventis）、クロランブシル、GEMZAR（登録商標）（ゲムシタピン）、6-チオグアニン、メルカプトプリン、メトトレキサート；シスプラチン及びカルボプラチン等の白金アナログ；ビンブラスチン；エトポシド（VP-16）；イボスファミド；マイトキサントロン；ピンクリスチン；NAVELBINE（登録商標）（vinorelbine）；ノバンドロン；テニポシド；エダトレキサート；ダウノマイシン；アミノプテリン；カペシタビン（XELODA（登録商標））；イバンドロネート；CPT-11；トポイソメラーゼ阻害剤RFS2000；ジフルオロメチルオルニチン（DMFO）；レチノイン酸等のレチノイド；並びに上記のいずれかの薬学的に許容され得る塩、酸、及び誘導体；並びに、上記の2つ以上の組合せ、例えば、CHOP（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ピンクリスチン及びブレドニゾロンの併用療法の略語）、FOLFOX（5-FU及びロイコボピンと併せてオキサリプラチン（ELOXATIN（商標））を用いた処置レジメンの略語）。化学療法剤のさらなる例としては、ベンダムスチン（又はベンダムスチン-HCl）（トレアンダ（登録商標））、イブルチニブ、レナリドミド、及び／又はイデラリシブ（GS-1101）が挙げられる。

【0103】

化学療法剤のさらなる例としては、癌の成長を促進し得るホルモンの有効性を制御、低減、遮断、又は阻害するために作用し、しばしば全身性又は体全体の処置の形態にある「抗ホルモン剤」が挙げられる。それらはそれ自体がホルモンであってもよい。例えば、抗エストロゲン剤及び選択的エストロゲン受容体制御物質（SERM）が挙げられ、例えば、タモキシフェン（NOLVADEX（登録商標）タモキシフェンを含む）、ラロキシフェン（EVIISTA（登録商標））、ドロロキシフェン、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、LY117018、オナプリストン、及びトレミフェン（FARESTON（登録商標））；抗プロゲステロン；エストロゲン受容体下方制御物質（ERD）；フルベストラント（FASLODEX（登録商標））などのエストロゲン受容体アンタゴニスト；卵巣を抑制又は閉じる機能を果たす剤、例えば、酢酸ロイプロリド（LUPRON（登録商標）及びELIGARD（登録商標））、酢酸ゴセレリン、酢酸ブセレリン、並びにトリプトレリンなどの黄色形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）アゴニスト；フルタミド、ニルタミド、及びピカルタミドなどの抗アンドロゲン剤、かつ、例えば、4（5）-イミダゾール、アミノグルテチミド、酢酸メゲストロール（MEGASE（登録商標））、エキセメスタン（AROMASIN（登録商標））、ホル

メスタイン、ファドロゾール、ボロゾール（RIVISOR（登録商標））、レトロゾール（FEMARA（登録商標））、アナストロゾール（ARIMIDEX（登録商標））などの、副腎にてエストロゲン産生を制御する、酵素アロマターゼを阻害するアロマターゼ阻害剤が挙げられる。さらに、化学療法剤のそのような定義には、ビスホスホネート、例えば、クロドロネート（例えば、BONEFOS（登録商標）又はOSTAC（登録商標））、エチドロネート（DIDROCAL（登録商標））、NE-58095、ゾレドロン酸／ゾレドロネート（ZOMETA（登録商標））、アレンドロネート（FOSAMAX（登録商標））、パミドロネート（AREDIA（登録商標））、チルドロネート（SKELID（登録商標））又はリセドロネート（ACTONEL（登録商標））；並びに、トロキサシタビン（1, 3-ジオキソランヌクレオシドシトシン類似体）；アンチセンスオリゴヌクレオチド、特に、異常な細胞増殖に関わるシグナル伝達経路（例えば、PKC- α 、Raf、H-Ras及び上皮増殖因子受容体（EGF-R）など）における遺伝子の発現を阻害するアンチセンスオリゴヌクレオチド；THERATOPE（登録商標）ワクチン及び遺伝子治療ワクチンなどのワクチン、例えばALLOVECTIN（登録商標）ワクチン、LEUVECTIN（登録商標）ワクチン及びVAXID（登録商標）ワクチンが含まれる。

【0104】

いくつかの実施形態では、化学療法剤には、トポイソメラーゼ1阻害剤（例えば、LURTOTECAN（登録商標））；フルベストラントなどの抗エストロゲン剤；イマチニブ又はEXEL-0862（チロシンキナーゼ阻害剤）等のKit阻害剤；エルロチニブ又はセツキシマブなどのEGFR阻害剤；ベバシズマブなどの抗VEGF阻害剤；アリノテカン；rmRH（例えば、ABARELIX（登録商標））；ラパチニブ及びラパチニウムジトシレート（Erbb-2及びEGFR二重チロシンキナーゼ小分子阻害剤、GW572016としても知られる）；17AAG（熱ショックタンパク質（Hsp）90毒であるゲルダナマイシン誘導体）、及び上記のいずれかの薬学的に許容され得る塩、酸又は誘導体が含まれる。

【0105】

化学療法剤としては、抗体、例えば、アレムツズマブ（Campath）、ベバシズマブ（AVASTIN（登録商標）、Genentech）、セツキシマブ（ERBITUX（登録商標）、Imclone）、パニツムマブ（VECTIBIX（登録商標）、Amgen）、リツキシマブ（RITUXAN（登録商標）、Genentech/BioGen Idec）、ウブリツキシマブ、オフアツムマブ、イブリツモマブチウキセタン、ペルツズマブ（OMNITARG（登録商標）、2C4、Genentech）、トラスツズマブ（HERCEPTIN（登録商標）、Genentech）、トシツモマブ（Bexxar、Corixia）、及び抗体-薬物コンジュゲート、ゲムツズマブオゾガマイシン（MYLOTARG（登録商標）、Wyeth）も挙げられる。化合物と組み合わせた薬剤としての治療可能性を有する追加のヒト化モノクローナル抗体としては、アポリズマブ、アセリズマブ、アトリズマブ、バピヌズマブ、ビバツズマブメルタンシン、カンツズマブメルタンシン、セデリズマブ、セロリズマブペゴール、シドフシツズマブ、シドツズマブ、ダクリズマブ、エクリズマブ、エファリズマブ、エブラツズマブ、エルリズマブ、フェルビズマブ、フォントリズマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、イノツズマブオゾガマイシン、イピリムマブ、ラベツズマブ、リンツズマブ、マツツズマブ、メポリズマブ、モタビズマブ、モトビズマブ、ナタリズマブ、ニモツズマブ、ノロビズマブ、ヌマビズマブ、オクレリズマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、パスコリズマブ、ペクフシツズマブ、ペクセリズマブ、ペクセリズマブ、ラリビズマブ、ラニビズマブ、レスリビズマブ、レスリズマブ、レスリビズマブ、ロベリズマブ、ルビズマブ、シブロツズマブ、シブリズマブ、ソントツズマブ、タカタツズマブテトラキセタン、タドキシズマブ、タリズマブ、テフィバズマブ、トシリズマブ、トラリズマブ、ツコツズマブセルモレウキン、ツクシツズマブ、ウマビズマブ、ウルトキサズマブ、ウステキヌマブ、ビジリズマブ、及びインターロイキン-12 p40タンパク質を認識するように遺伝子組換えされた、ヒト配列

10

20

30

40

50

のみの完全長 Ig G 1 抗体である抗インターロイキン-12 (ABT-874/J695、Wyeth Research 及び Abbott Laboratories) が挙げられる。

【0106】

「パッケージ添付文書」との用語は、治療製品の市販パッケージに通常含まれる指示を指すために用いられ、このような治療製品に関する適応症、使用、投薬量、投与、併用療法、禁忌及び／又は警告に関する情報を含む。

【0107】

「アルキル」は、ノルマル、2級、3級又は環状炭素原子を含む C_1-C_{18} 炭化水素である。例としては、以下が挙げられる：メチル (Me、 $-CH_3$)、エチル (Et、 $-CH_2CH_3$)、1-プロピル (n-Pr、 $-CH_2CH_2CH_3$)、2-プロピル (i-Pr、 $-CH(CH_3)_2$)、1-ブチル (n-Bu、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-メチル-1-プロピル (i-Bu、 $-CH_2CH(CH_3)_2$)、2-ブチル (s-Bu、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-メチル-2-プロピル (t-Bu、 $-C(CH_3)_3$)、1-ペンチル (n-Pentyl、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-ペンチル ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-ペンチル ($-CH(CH_2CH_3)_2$)、2-メチル-2-ブチル ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3-メチル-2-ブチル ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、3-メチル-1-ブチル ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2-メチル-1-ブチル ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1-ヘキシル ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-ヘキシル ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3-ヘキシル ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$)、2-メチル-2-ペンチル ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)、3-メチル-2-ペンチル ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、4-メチル-2-ペンチル ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)、3-メチル-3-ペンチル ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$)、2-メチル-3-ペンチル ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$)、2,3-ジメチル-2-ブチル ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$)、3,3-ジメチル-2-ブチル ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$)。

【0108】

本明細書で使用される「 C_1-C_8 アルキル」という用語は、1~8個の炭素原子を有する直鎖又は分岐の飽和又は不飽和炭化水素を指す。代表的な「 C_1-C_8 アルキル」基には、-メチル、-エチル、-n-プロピル、-n-ブチル、-n-ペンチル、-n-ヘキシル、-n-ヘプチル、-n-オクチル、-n-ノニル及び-n-デシルが含まれるが、これらに限定されない。一方、分枝 C_1-C_8 アルキルとしては、-イソプロピル、-sec-ブチル、-イソブチル、-tert-ブチル、-イソペンチル、2-メチルブチルが挙げられるが、これらに限定されず、不飽和 C_1-C_8 アルキルには、-ビニル、-アリル、-1-ブテニル、-2-ブテニル、-イソブチレニル、-1-ペンテニル、-2-ペンテニル、-3-メチル-1-ブテニル、-2-メチル-2-ブテニル、-2,3-ジメチル-2-ブテニル、1-ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル、-アセチレニル、-プロピニル、-1-ブチニル、-2-ブチニル、-1-ペンチニル、-2-ペンチニル、-3-メチル-1-ブチニルが含まれるが、これらに限定されない。 C_1-C_8 アルキル基は、非置換であるか、又は $-C_1-C_8$ アルキル、 $-O-(C_1-C_8$ アルキル)、-アリール、 $-C(O)R'-OC(O)R'$ 、 $-C(O)OR'-C(O)NH-C(O)NHR'$ 、 $-C(O)N(R')_2-NHC(O)R'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-OH$ 、-ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(R')$ 、 $-N(R')_2$ 及び $-CN$ を含むがこれらに限定されない1つ以上の基で置換されてよく、式中、各 R' は、 H 、 $-C_1-C_8$ アルキル及びアリールから独立して選択される。

【0109】

本明細書で使用される「 C_1-C_{12} アルキル」という用語は、1~12個の炭素原子を有する直鎖又は分岐の飽和又は不飽和炭化水素を指す。 C_1-C_{12} アルキル基は、非置換

であるか、又は $-C_1-C_8$ アルキル、 $-O-(C_1-C_8$ アルキル)、 $-アリール$ 、 $-C(O)R'-OC(O)R'$ 、 $-C(O)OR'-C(O)NH-C(O)NHR'$ 、 $-C(O)N(R')_2-NHC(O)R'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-OH$ 、 $-ハロゲン$ 、 $-N_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(R')$ 、 $-N(R')_2$ 及び $-CN$ を含むがこれらに限定されない1つ以上の基で置換されてよく、式中、各 R' は、 H 、 $-C_1-C_8$ アルキル及びアリールから独立して選択される。

【0110】

本明細書で使用する「 C_1-C_6 アルキル」という用語は、1～6個の炭素原子を有する直鎖又は分岐の飽和又は不飽和炭化水素を指す。代表的な「 C_1-C_6 」基には、 $-メチル$ 、 $-エチル$ 、 $-n-プロピル$ 、 $-n-ブチル$ 、 $-n-ペンチル$ 、 $-及びn-ヘキシル$ が含まれるが、これらに限定されない。一方、分枝 C_1-C_6 アルキルには、 $-イソプロピル$ 、 $-sec-ブチル$ が含まれるが、これらに限定されない。 $-イソブチル$ 、 $-tert-ブチル$ 、 $-イソペンチル$ 、及び $2-メチルブチル$ ；不飽和 C_1-C_6 アルキルには、 $-ビニル$ 、 $-アリル$ 、 $-1-ブテニル$ 、 $-2-ブテニル$ 及び $-イソブチレニル$ 、 $-1-ペンテニル$ 、 $-2-ペンテニル$ 、 $-3-メチル-1-ブテニル$ 、 $-2-メチル-2-ブテニル$ 、 $-2,3-ジメチル-2-ブテニル$ 、 $1-ヘキシル$ 、 $2-ヘキシル$ 及び $3-ヘキシル$ が含まれるが、これらに限定されない。 C_1-C_6 アルキル基は、非置換であってもよく、又は C_1-C_8 アルキル基について上述したように、1つ以上の基で置換されていてもよい。

【0111】

本明細書で使用する「 C_1-C_4 アルキル」という用語は、1～4個の炭素原子を有する直鎖又は分岐の飽和又は不飽和炭化水素を指す。代表的な「 C_1-C_4 アルキル」基には、 $-メチル$ 、 $-エチル$ 、 $-n-プロピル$ 、 $-n-ブチル$ が含まれるが、これらに限定されない。一方、分枝 C_1-C_4 アルキルには、 $-イソプロピル$ 、 $-sec-ブチル$ 、 $-イソブチル$ 、 $-tert-ブチル$ が含まれるが、これらに限定されない。不飽和 C_1-C_4 アルキルには、 $-ビニル$ 、 $-アリル$ 、 $-1-ブテニル$ 、 $-2-ブテニル$ 、及び $-イソブチレニル$ が含まれるが、これらに限定されない。 C_1-C_4 アルキル基は、非置換であってもよく、又は C_1-C_8 アルキル基について上述したように、1つ以上の基で置換されていてもよい。

【0112】

「アルコキシ」は、酸素に単独で結合したアルキル基である。例示的なアルコキシ基には、 $-メトキシ$ ($-OCH_3$) 及び $-エトキシ$ ($-OCH_2CH_3$) が含まれるが、これらに限定されない。「 C_1-C_5 アルコキシ」は、1～5個の炭素原子を有するアルコキシ基である。アルコキシ基は、アルキル基について上述したように、非置換であってもよく、又は1つ以上の基で置換されていてもよい。

【0113】

「アルケニル」は、少なくとも1つの不飽和部位、すなわち炭素-炭素の sp^2 二重結合を有するノルマル、2級、3級又は環状炭素原子を含む C_2-C_{18} 炭化水素である。例としては、 $-エチレン$ 又は $-ビニル$ ($-CH=CH_2$)、 $-アリル$ ($-CH_2CH=CH_2$)、 $-シクロペンテニル$ ($-C_5H_7$) 及び $5-ヘキセニル$ ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$) が挙げられるが、これらに限定されない。「 C_2-C_8 アルケニル」は、少なくとも1つの不飽和部位、すなわち炭素-炭素、 sp^2 二重結合を有する2～8個のノルマル、2級、3級又は環状炭素原子を含む炭化水素である。

【0114】

「アルキニル」は、少なくとも1つの不飽和部位、すなわち炭素-炭素の sp 三重結合を有するノルマル、2級、3級又は環状炭素原子を含む C_2-C_{18} 炭化水素である。例としては、 $-アセチレン$ ($-C\equiv CH$) 及び $-プロパルギル$ ($-CH_2C\equiv CH$) が挙げられるが、これらに限定されない。「 C_2-C_8 アルキニル」は、少なくとも1つの不飽和部位、すなわち炭素-炭素、 sp 三重結合を有する2～8個のノルマル、2級、3級又は環状炭素原子を含む炭化水素である。

【0115】

「アルキレン」は、1～18個の炭素原子を有し、親アルカンの同じ又は2つの異なる炭素原子から2つの水素原子を除去することによって誘導される2つの一価ラジカル中心を有する飽和、分岐又は直鎖又は環状炭化水素ラジカルを指す。典型的なアルキレンラジカルには、メチレン（ $-\text{CH}_2-$ ）、1,2-エチル（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）、1,3-プロピル（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）、1,4-ブチル（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）などが含まれるが、これらに限定されない。

【0116】

「 C_1-C_{10} アルキレン」は、式 $-(\text{CH}_2)_{1-10}-$ の直鎖飽和炭化水素基である。 C_1-C_{10} アルキレンの例としては、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン、ヘプチレン、オクチレン、ノニレン及びデカレンが挙げられる。

10

【0117】

「アルケニレン」は、2～18個の炭素原子を有し、親アルケンの同じ又は2つの異なる炭素原子から2つの水素原子を除去することによって誘導される2つの一価ラジカル中心を有する不飽和、分岐又は直鎖又は環状炭化水素ラジカルを指す。典型的なアルケニレンラジカルには、限定されないが、以下が含まれる。1,2-エチレン（ $-\text{CH}=\text{CH}-$ ）。

【0118】

「アルキニレン」は、2～18個の炭素原子を有し、親アルキンの同じ又は2つの異なる炭素原子から2つの水素原子を除去することによって誘導される2つの一価ラジカル中心を有する不飽和、分岐又は直鎖又は環状炭化水素ラジカルを指す。典型的なアルキニレンラジカルには、アセチレン（ $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ）、プロパルギル（ $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$ ）、及び4-ペンチニル（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$ ）が含まれるが、これらに限定されない。

20

【0119】

「アリール」は、炭素環式芳香族基を指す。アリール基の例としては、フェニル、ナフチル及びアントラセニルが挙げられるが、これらに限定されない。炭素環式芳香族基又は複素環式芳香族基は、非置換であってもよく、又は $-\text{C}_1-\text{C}_8$ アルキル、 $-\text{O}-$ （ C_1-C_8 アルキル）、 $-\text{アリール}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{ハロゲン}$ 、 $-\text{N}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{R}')$ 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$ 及び $-\text{CN}$ を含むがこれらに限定されない1つ以上の基（式中、各 R' は、 H 、 $-\text{C}_1-\text{C}_8$ アルキル及びアリールから独立して選択される）で置換されてもよい。

30

【0120】

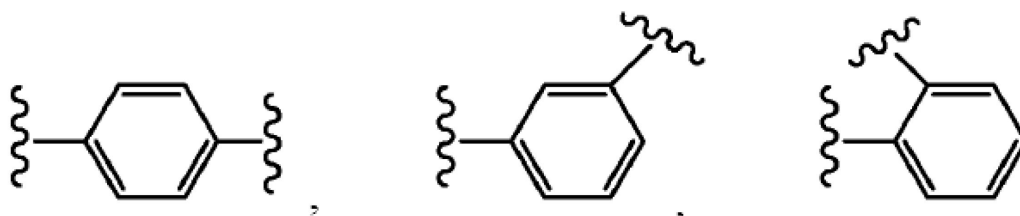
「 C_5-C_{20} アリール」は、炭素環式芳香環に5から20個の炭素原子を有するアリール基である。 C_5-C_{20} アリール基の例としては、フェニル、ナフチル及びアントラセニルが挙げられるが、これらに限定されない。 C_5-C_{20} アリール基は、アリール基について上述したように置換又は非置換であり得る。「 C_5-C_{14} アリール」は、炭素環式芳香環に5から14個の炭素原子を有するアリール基である。 C_5-C_{14} アリール基の例としては、フェニル、ナフチル及びアントラセニルが挙げられるが、これらに限定されない。 C_5-C_{14} アリール基は、アリール基について上述したように置換又は非置換であり得る。

40

【0121】

「アリーレン」は、2つの共有結合を有し、以下の構造に示すようにオルト、メタ又はパラ配置であり得るアリール基である。

50



ここで、フェニル基は、非置換であるか、 $-C_1-C_8$ アルキル、 $-O-(C_1-C_8$ アルキル)、 $-アリール$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)OR'-C(O)N$ 10
 H_2 、 $-C(O)NHR'$ 、 $-C(O)N(R')_2-NHC(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'-S(O)R'$ 、 $-OH$ 、 $-ハロゲン$ 、 $-N_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(R')$ 、 $-N(R')_2$ 及び
 $-CN$ を含むがこれらに限定されない4個までの基で置換されてもよく、式中、各 R' は、
 H 、 $-C_1-C_8$ アルキル及びアリールから独立して選択される。

【0122】

「アリールアルキル」は、炭素原子、典型的には末端又は sp^3 炭素原子に結合した水素原子の1つがアリールラジカルで置き換えられている非環式アルキルラジカルを指す。典型的なアリールアルキル基としては、ベンジル、2-フェニルエタン-1-イル、2-フェニルエテン-1-イル、ナフチルメチル、2-ナフチルエタン-1-イル、2-ナフチルエテン-1-イル、ナフトベンジル、2-ナフトフェニルエタン-1-イルなどが挙げられるが、これらに限定されない。アリールアルキル基は、6から20個の炭素原子を含み、例えば、アリールアルキル基の、アルカニル、アルケニル又はアルキニル基を含むアルキル部分は、1から6個の炭素原子であり、アリール部分は、5から14個の炭素原子である。

【0123】

「ヘテロアリールアルキル」は、炭素原子、典型的には末端又は sp^3 炭素原子に結合した水素原子の1つがヘテロアリールラジカルで置き換えられている非環式アルキルラジカルを指す。典型的なヘテロアリールアルキル基としては、2-ベンズイミダゾリルメチル、2-フリルエチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロアリールアルキル基は、6から20個の炭素原子を含み、例えば、ヘテロアリールアルキル基の、アルカニル、アルケニル又はアルキニル基を含むアルキル部分は、1から6個の炭素原子であり、ヘテロアリール部分は、5から14個の炭素原子と、 N 、 O 、 P 及び S から選択される1から3個のヘテロ原子である。ヘテロアリールアルキル基のヘテロアリール部分は、3～7員環（2～6個の炭素原子）の単環又は7～10員環（4～9個の炭素原子並びに N 、 O 、 P 、及び S から選択される1～3個のヘテロ原子）の二環、例えば、ビシクロ[4, 5]、[5, 5]、[5, 6]、又は[6, 6]系であってよい。

【0124】

「置換アルキル」、「置換アリール」、及び「置換アリールアルキル」は、1つ又は複数の水素原子がそれぞれ独立して置換基で置き換えられている、アルキル、アリール、及びアリールアルキルをそれぞれ意味する。典型的な置換基には以下が含まれるが、これらに限定されない： $-X$ 、 $-R$ 、 $-O^-$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-S^-$ 、 $-NR_2$ 、 $-NR_3$ 、 $=NR$ 、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-N=C=O$ 、 $-NCS$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $NC(=O)R$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-C(=O)NR_2$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-SO_3H$ 、 $-S(=O)_2R$ 、 $-OS(=O)_2OR$ 、 $-S(=O)_2NR$ 、 $-S(=O)R$ 、 $-OP(=O)(OR)_2$ 、 $-P(=O)(OR)_2$ 、 $-PO_3^-$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-C(=O)X$ 、 $-C(=S)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CO_2^-$ 、 $-C(=S)OR$ 、 $-C(=O)SR$ 、 $-C(=S)SR$ 、 $-C(=O)NR_2$ 、 $-C(=S)NR_2$ 、 $-C(=NR)NR_2$ 、式中、各 X は独立してハロゲン、 F 、 Cl 、 Br 、又は I であり；各 R は、独立して、 $-H$ 、 C_2-C_{18} アルキル、 C_6-C_{20} アリール、 C_3-C_{14} 複素環、保護基又はプロドラッグ部分である。上記のアルキレン基、アルケニレ

ン基及びアルキニレン基も、同様に置換されていてもよい。

【0125】

「ヘテロアリアル」及び「複素環」は、1個又は複数の環原子がヘテロ原子、例えば窒素、酸素及び硫黄である環系を指す。複素環ラジカルは、3から20個の炭素原子と、N、O、P及びSから選択される1から3個のヘテロ原子とを含む。複素環は、3～7員環（2～6個の炭素原子並びにN、O、P、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子）の単環又は7～10員環（4～9個の炭素原子並びにN、O、P、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子）の二環、例えば、ビシクロ[4, 5]、[5, 5]、[5, 6]、又は[6, 6]系であってよい。

【0126】

例示的な複素環は、例えば、Paquette, Leo A., 「Principles of Modern Heterocyclic Chemistry」(W. A. Benjamin, ニューヨーク、1968年)、特に第1、3、4、6、7、9章；「The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs」(John Wiley & Sons, ニューヨーク、1950年から現在)、特に第13巻、第14巻、第16巻、第19巻、及び第28巻；並びにJ. Am. Chem. Soc. (1960) 82: 5566に記載されている。

【0127】

複素環の例には、例として限定されないが、以下が含まれる：ピリジル、ジヒドロイピリジル、テトラヒドロピリジル（ピペリジル）、チアゾリル、テトラヒドロチオフェニル、硫黄酸化テトラヒドロチオフェニル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ベンゾフラニル、チアナフタレニル、インドリル、インドレニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ピペリジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、2-ピロリドニル、ピロリニル、テトラヒドロフラン、ビス-テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラニル、ビス-テトラヒドロピラニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オクタヒドロイソキノリニル、アゾシニル、トリアジニル、6H-1, 2, 5-チアアジアジニル、2H、6H-1, 5, 2-ジチアアジアジニル、チエニル、チアントレニル、ピラニル、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサンテニル、フェノキサチニル、2H-ピロリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、3H-インドリル、1H-インダゾリル、プリニル、4H-キノリジニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、プテリジニル、4aH-カルバゾリル、カルバゾリル、β-カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ピリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フラザニル、フェノキサジニル、イソクロマニル、クロマニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ペラジニル、インドリニル、イソインドリニル、キヌクリジニル、モルホリニル、オキサゾリジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンジソキサゾリル、オキシンドリル、ベンゾキサゾリニル、及びイサチノイル。

【0128】

例として、限定されないが、炭素結合した複素環は、ピリジンの2、3、4、5、若しくは6位、ピリダジンの3、4、5、若しくは6位、ピリミジンの2、4、5、若しくは6位、ピラジンの2、3、5、若しくは6位、フラン、テトラヒドロフラン、チオフラン、チオフェン、ピロール、若しくはテトラヒドロピロールの2、3、4、若しくは5位、オキサゾール、イミダゾール、若しくはチアゾールの2、4、若しくは5位、イソキサゾール、ピラゾール、若しくはイソチアゾールの3、4、若しくは5位、アジリジンの2若しくは3位、アゼチジンの2、3、若しくは4位、キノリンの2、3、4、5、6、7、若しくは8位、又はイソキノリンの1、3、4、5、6、7、若しくは8位で結合される。さらにより典型的には、炭素結合複素環としては、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、5-ピリジル、6-ピリジル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、5-ピリダジニル、6-ピリダジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニ

10

20

30

40

50

ル、6-ピリミジニル、2-ピラジニル、3-ピラジニル、5-ピラジニル、6-ピラジニル、2-チアゾリル、4-チアゾリル又は5-チアゾリルが挙げられる。

【0129】

例として、限定されないが、窒素結合した複素環は、アジリジン、アゼチジン、ピロール、ピロリジン、2-ピロリン、3-ピロリン、イミダゾール、イミダゾリジン、2-イミダゾリン、3-イミダゾリン、ピラゾール、ピラゾリン、2-ピラゾリン、3-ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドール、インドリン、1H-インダゾールの1位、イソインドール又はイソインドリンの2位、モルホリンの4位、及びカルバゾール又はβ-カルボリンの9位で結合される。さらにより典型的には、窒素結合複素環としては、1-アジリジル、1-アゼテジル、1-ピロリル、1-イミダゾリル、1-ピラゾリル及び1-ピペリジニルが挙げられる。

10

【0130】

「 C_3-C_8 複素環」は、環炭素原子の1~4個が独立して、O、S及びNからなる群のヘテロ原子で置き換えられている芳香族又は非芳香族 C_3-C_8 炭素環を指す。 C_3-C_8 複素環の代表的な例としては、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェン、インドリル、ベンゾピラゾリル、クマリニル、イソキノリニル、ピロリル、チオフェニル、フラニル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、キノリニル、ピリミジニル、ピリジニル、ピリドニル、ピラジニル、ピリダジニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル及びテトラゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。 C_3-C_8 複素環は、非置換であるか、又は $-C_1-C_8$ アルキル、 $-O-(C_1-C_8$ アルキル)、 $-アリール$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)NH-C(O)NHR'$ 、 $-C(O)N(R')_2-NHC(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-OH$ 、 $-ハロゲン$ 、 $-N_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(R')$ 、 $-N(R')_2$ 及び $-CN$ を含むがこれらに限定されない7個までの基で置換されてよく、式中、各 R' は、H、 $-C_1-C_8$ アルキル及びアリールから独立して選択される。

20

【0131】

「 C_3-C_8 ヘテロシクロ」は、複素環基の水素原子の1つが単結合で置き換えられている、上で定義される C_3-C_8 複素環基を指す。 C_3-C_8 ヘテロシクロは、非置換であるか、又は $-C_1-C_8$ アルキル、 $-O-(C_1-C_8$ アルキル)、 $-アリール$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)NH-C(O)NHR'$ 、 $-C(O)N(R')_2-NHC(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-OH$ 、 $-ハロゲン$ 、 $-N_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(R')$ 、 $-N(R')_2$ 及び $-CN$ を含むがこれらに限定されない6個までの基で置換されてよく、式中、各 R' は、H、 $-C_1-C_8$ アルキル及びアリールから独立して選択される。

30

【0132】

「 C_3-C_{20} 複素環」は、環炭素原子の1~4個が独立して、O、S及びNからなる群のヘテロ原子で置き換えられている芳香族又は非芳香族 C_3-C_8 炭素環を指す。 C_3-C_{20} 複素環は、非置換であるか、又は $-C_1-C_8$ アルキル、 $-O-(C_1-C_8$ アルキル)、 $-アリール$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)NH$ 、 $-C(O)NHR'$ 、 $-C(O)N(R')_2-NHC(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-OH$ 、 $-ハロゲン$ 、 $-N_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(R')$ 、 $-N(R')_2$ 及び $-CN$ を含むがこれらに限定されない7個までの基で置換されてよく、各 R' は、H、 $-C_1-C_8$ アルキル及びアリールから独立して選択される。

40

【0133】

「 C_3-C_{20} ヘテロシクロ」は、複素環基の水素原子の1つが単結合で置き換えられている、上で定義される C_3-C_{20} 複素環基を指す。

【0134】

「炭素環」は、単環として3~7個の炭素原子又は二環として7~12個の炭素原子を有する飽和又は不飽和環を意味する。単環式炭素環は、3~6個の環原子、さらにより典型的には5又は6個の環原子を有する。二環式炭素環は、例えば、ビスクロ[4, 5]、

50

〔5、5〕、〔5、6〕若しくは〔6、6〕系として配置された7個～12個の環原子、又はビシクロ〔5、6〕若しくは〔6、6〕系として配置された9個若しくは10個の環原子を有する。単環式炭素環の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1-シクロペンター-1-エニル、1-シクロペンター-2-エニル、1-シクロペンター-3-エニル、シクロヘキシル、1-シクロヘキサ-1-エニル、1-シクロヘキサ-2-エニル、1-シクロヘキサ-3-エニル、シクロヘプチル及びシクロオクチルが挙げられる。

〔0135〕

「 C_3-C_8 炭素環」は、3、4、5、6、7又は8員の飽和又は不飽和の非芳香族炭素環式環である。代表的な C_3-C_8 炭素環には、-シクロプロピル、-シクロブチル、-シクロペンチル、-シクロペンタジエニル、-シクロヘキシル、-シクロヘキセニル、-1、3-シクロヘキサジエニル、-1、4-シクロヘキサジエニル、-シクロヘプチル、-1、3-シクロヘプタジエニル、-1、3、5-シクロヘプタトリエニル、-シクロオクチル及び-シクロオクタジエニルが含まれるが、これらに限定されない。 C_3-C_8 炭素環基は、非置換であるか、又は- C_1-C_8 アルキル、-O- (C_1-C_8 アルキル)、-アリール、-C(O)R'、-OC(O)R'、-C(O)OR'-C(O)NH-C(O)NHR'、-C(O)N(R')₂-NHC(O)R'、-S(O)₂R'、-S(O)R'、-OH、-ハロゲン、-N₃、-NH₂、-NH(R')、-N(R')₂及び-CNを含むがこれらに限定されない1つ以上の基で置換されてよく、式中、各R'は、H、- C_1-C_8 アルキル及びアリールから独立して選択される。

〔0136〕

「 C_3-C_8 カルボシクロ」は、炭素環基の水素原子の1つが単結合で置き換えられている、上で定義される C_3-C_8 炭素環基を指す。

〔0137〕

「リンカー」は、共有結合、又は抗体を薬物部分に共有結合させる原子の鎖を含む化学部分を指す。様々な実施形態では、リンカーは、アルキルジイル、アリールジイル、ヘテロアリールジイルなどの二価ラジカルを含み、例えば：-(CR₂)_nO(CR₂)_n-、アルキルオキシ（例えば、ポリエチレンオキシ、PEG、ポリメチレンオキシ）及びアルキルアミノ（例えば、ポリエチレンアミノ、Jeffamine（商標））の繰り返し単位；並びにコハク酸エステル、コハク酸アミド、ジグリコール酸エステル、マロン酸エステル、及びカプロアミドを含む二酸エステル及びアミド。様々な実施形態では、リンカーは、バリン、フェニルアラニン、リジン、及びホモリジンなどの1つ又は複数のアミノ酸残基を含むことができる。

〔0138〕

「キラル」という用語は、鏡像パートナーの重ね合わせできない特性を有する分子を指し、一方で「アキラル」という用語は、それらの鏡像パートナーと重ね合わせできる分子を指す。

〔0139〕

「立体異性体」という用語は、同一の化学構成を有するが、空間内の原子又は基の配置に関して異なる、化合物を指す。

〔0140〕

「ジアステレオマー」は、2つ以上のキラル性の中心を有し、それらの分子が互いの鏡像でない、立体異性体を指す。ジアステレオマーは、例えば、融点、沸点、スペクトル特性、及び反応性等の異なる物理特性を有する。ジアステレオマーの混合物は、電気泳動法及びクロマトグラフィーなどの高分解能分析手順の下で分離されてもよい。

〔0141〕

「エナンチオマー」は、互いに重ね合わせできない鏡像である、化合物の2つの立体異性体を指す。

〔0142〕

本明細書で使用される立体化学的な定義及び慣例は、一般的にS. P. Parker,

Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 及び Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York に従う。多くの有機化合物は、光学的に活性な形態で存在する、すなわち、それらは平面偏光面を回転させる能力を有する。光学的に活性な化合物を記載する際に、接頭語 D と L 又は R と S が使用され、そのキラル中心の周りでの分子の絶対配置を表す。接頭語 d と l 又は (+) と (-) は、化合物による平面偏光の回転の符号を表すために使用され、(-) 又は l はその化合物が左旋性であることを意味する。接頭語 (+) 又は d を有する化合物は、右旋性である。所与の化学構造において、これらの立体異性体は、互いの鏡像であることを除いて同一である。また、特定の立体異性体はエナンチオマーと呼ばれることもあり、そのような異性体の混合物をしばしばエナンチオマー混合物と呼ぶこともある。エナンチオマーの 50 : 50 混合物は、ラセミ混合物又はラセミ化合物と称され、これらは、化学的な反応又はプロセスにおいて立体選択又は立体特異性がなかった場合に生じることができる。用語「ラセミ混合物」及び「ラセミ体」は、2つのエナンチオマー種の等モル混合物を指し、光学活性がないものをいう。

【0143】

「脱離基」は、別の官能基によって置換され得る官能基を指す。特定の脱離基は当技術分野で周知であり、例としては、ハロゲン化物（例えば、塩化物、臭化物、ヨウ化物）、メタンスルホニル（メシル）、p-トルエンスルホニル（トシル）、トリフルオロメチルスルホニル（トリフラート）及びトリフルオロメチルスルホネートが挙げられるが、これらに限定されない。

【0144】

「保護基」という用語は、化合物上の他の官能基と反応する一方で、特定の官能性をブロック又は保護するために一般的に用いられる置換基を指す。例えば、「アミノ保護基」は、化合物のアミノ官能基 (functionality) をブロック又は保護する、アミノ基に結合する置換基である。好適なアミノ保護基には、アセチル、トリフルオロアセチル、t-ブトキシカルボニル (BOC)、ベンジルオキシカルボニル (CBZ)、及び 9-フルオレニルメチレンオキシカルボニル (fluorenylmethyloxycarbonyl) (Fmoc) が含まれるが、これらに限定されない。保護基及びその使用の一般的な説明については、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991 又はその後の版を参照。

【0145】

III. 方法

B細胞増殖性障害（例えば、濾胞性リンパ腫 (FL)、例えば、再発性／難治性 FL）の処置を、それを必要とする個体（ヒト個体）において行う方法であって、個体に、有効量の (a) 細胞傷害剤に連結された CD79b に結合する抗体を含む免疫複合体、及び (b) 少なくとも1つのさらなる治療剤を投与することを含み、ここで、個体は、処置（例えば、処置レジメン）後に、少なくとも疾患安定 (SD)（例えば、少なくとも SD、少なくとも部分奏効 (PR)、又は完全奏効／完全寛解 (CR)）の応答を達成する、方法が本明細書中に提供される (SD、PR 及び CR に関するさらなる詳細は、本明細書において以下に提供される。)。いくつかの実施形態では、少なくとも1つのさらなる治療剤は化学療法剤である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つのさらなる治療薬は細胞傷害剤である。

【0146】

B細胞増殖性障害（例えば、濾胞性リンパ腫 (FL)、例えば、再発性／難治性 FL）の処置を、それを必要とする個体（ヒト個体）において行う方法であって、個体に、有効量の (a) 細胞傷害剤に連結された抗 CD79b 抗体を含む免疫複合体（すなわち、抗 CD79b 免疫複合体及び (b) 免疫調節剤、並びに (c) 及び抗 CD20 剤（例えば、抗

CD20抗体)を投与することを含み、ここで、個体は、処置後に少なくとも疾患安定(SD)(例えば、少なくともSD、少なくとも部分奏効(PR)、又は完全奏効/完全寛解(CR))の応答を達成する、方法が本明細書中に提供される。いくつかの実施形態では、抗CD79b免疫複合体は、hUMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAEである。いくつかの実施形態では、免疫複合体は、ポラツズマブベドチン(CAS登録番号1313206-42-6)である。いくつかの実施形態では、抗CD79b免疫複合体は、hUMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAEである。いくつかの実施形態では、免疫複合体は、ポラツズマブベドチン(CAS登録番号1313206-42-6)である。いくつかの実施形態では、免疫調節剤はレナリドミドである。いくつかの実施形態では、抗CD20剤は抗CD20抗体である。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体は、ヒト化B-Ly1抗体である。いくつかの実施形態では、ヒト化B-Ly1抗体はオビヌツズマブである。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体はリツキシマブである。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体は、オフアツムマブ、ウブリツキシマブ(ublrituximab)、及び/又はイブリツモマブチウキセタンである。

【0147】

用語「共投与(co-administration)」又は「共投与(co-administering)」は、抗CD79b免疫複合体及び少なくとも1つのさらなる治療剤(例えば、免疫調節剤及び抗CD20剤)を、2つ(又はそれを超える)の別個の製剤として(又は抗CD79b免疫複合体及び少なくとも1つの添加剤を含む1つの単一の製剤として)投与することを指す。別々の製剤が使用される場合、共投与は、同時であっても連続的であってもよく、好ましくは、全ての活性剤が同時にそれらの生物学的活性を発揮する期間が存在する。抗CD79b免疫複合体及び少なくともさらなる治療剤(例えば、免疫調節剤及び抗CD20剤)は、同時に又は順次、共投与される。いくつかの実施形態では、全ての治療薬が順次共投与される場合、用量は2回の別々の投与で同日に投与されるか、又は薬剤の1つが1日目に投与され、他の薬剤(複数可)は2日目~7日目の間、例えば2日目~4日目の間に共投与される。いくつかの実施形態では、「順次(sequentially)」という用語は、第1の成分の投与後7日以内、例えば、第1の成分の投与後4日以内を意味する。「同時に(simultaneously)」という用語は同じ時点(the same time)を意味する。抗CD79b免疫複合体及び少なくとも1つのさらなる治療剤(例えば、免疫調節剤及び抗CD20剤)の維持用量に関する用語「共投与」は、処置サイクルが全ての薬物に適切である場合、例えば毎週、維持用量を同時に共投与することができることを意味する。あるいは、抗CD79b免疫複合体を、例えば、第1日目~第3日目毎などに投与し、少なくとも1つのさらなる治療剤(例えば、免疫調節剤及び抗CD20剤)を、毎週投与する。あるいは、維持用量は、1日以内又は数日以内のいずれかで順次共投与される。

【0148】

本明細書中に記載される治療方法のいずれかにおいて使用するための本明細書中に提供される抗CD79b免疫複合体及びさらなる治療剤(例えば、免疫調節剤及び抗CD20剤)は、良好な医療慣行と一致する様式で製剤化され、投薬され、投与されるであろう。これに関連して考慮すべき要因としては、処置される特定の障害、処置される特定の哺乳動物、個々の患者の臨床状態、障害の原因、薬剤の送達部位、投与方法、投与スケジュール、及び医療従事者に既知である他の要因が挙げられる。免疫複合体は、必ずしもそうである必要はないが、任意に、問題の障害を予防又は処置するために現在使用されている1つ以上の薬剤と共に製剤化される。

【0149】

抗CD79b免疫複合体及びさらなる治療剤の共投与の量及び共投与のタイミングは、処置される患者のタイプ(種、性別、年齢、体重など)及び状態、並びに処置される疾患又は状態の重症度に依存するであろう。抗CD79b免疫複合体及び少なくとも1つのさらなる治療剤(例えば、免疫調節剤及び抗CD20剤)は、一度に、又は一連の処置にわたって、例えば、同日又は翌日に、患者に適切に共投与される。

【0150】

いくつかの実施形態では、抗CD79b免疫複合体（huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE又はボラツズマブドチンなど）の投与量は、約1.4~5mg/kg、1.4~4mg/kg、1.4~3.2mg/kg、1.4~2.4mg/kg、又は1.4~1.8mg/kgのいずれかである。任意の方法のいくつかの実施形態では、抗CD79b免疫複合体の投与量は、約1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.2、2.4、2.6、2.8、3.0、3.2、3.4、3.6、3.8、4.0、4.2、4.4、4.6及び/又は4.8mg/kgのいずれかである。いくつかの実施形態では、抗CD79b免疫複合体の投与量は、約1.4mg/kgである。いくつかの実施形態では、抗CD79b免疫複合体の投与量は、約1.8mg/kgである。いくつかの実施形態では、抗CD79b免疫複合体の投与量は、約2.4mg/kgである。いくつかの実施形態では、抗CD79b免疫複合体の投与量は、約3.2mg/kgである。いくつかの実施形態では、抗CD79b免疫複合体の投与量は、約3.6mg/kgである。任意の方法のいくつかの実施形態では、抗CD79b免疫複合体は、q3wk投与される。いくつかの実施形態では、抗CD79b免疫複合体は、静脈内注入によって投与される。いくつかの実施形態では、注入を介して投与される投与量は、約1mg~約1,500mg/用量の範囲であり、一般に、1週間に1回の用量で合計1、2、3又は4回の用量である。あるいは、投与量範囲は、約1mg~約1,500mg、約1mg~約1,000mg、約400mg~約1200mg、約600mg~約1000mg、約10mg~約500mg、約10mg~約300mg、約10mg~約200mg、及び約1mg~約200mgである。いくつかの実施形態では、注入を介して投与される投与量は、約1µg/m²~約10,000µg/m²/用量の範囲であり、一般に、1週間に1回の用量で合計一、二、三又は四回の用量である。あるいは、投与量範囲は、約1µg/m²~約1000µg/m²、約1µg/m²~約800µg/m²、約1µg/m²~約600µg/m²、約1µg/m²~約400µg/m²、約10µg/m²~約500µg/m²、約10µg/m²~約300µg/m²、約10µg/m²~約200µg/m²、及び約1µg/m²~約200µg/m²である。用量は、疾患の症状を軽減又は緩和するために、1日1回、1週間に1回、1週間に複数回であるが1日に1回未満、1ヶ月に複数回であるが1日に1回未満、1ヶ月に複数回であるが1週間に1回未満、1ヶ月に1回又は間欠的に投与され得る。投与は、処置されているB細胞増殖性障害の腫瘍又は症状の寛解まで、開示された間隔のいずれかで継続し得る。そのような寛解又は軽減がそのような継続投与によって延長される場合、症状の寛解又は軽減が達成された後に投与を継続し得る。

【0151】

いくつかの実施形態では、抗CD20剤（例えば、抗CD20抗体）の投与量は、約300~1600mg/m²及び/又は300~2000mgである。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体の投与量は、約300、375、600、1000若しくは1250mg/m²及び/又は300、1000若しくは2000mgのいずれかである。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体はリツキシマブであり、投与される投与量は375mg/m²である。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体はオビヌツズマブであり、投与される投与量は1000mgである。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体はq3w（すなわち、3週間ごと）で投与される。いくつかの実施形態では、前記脱フコシル化抗CD20抗体（好ましくは、脱フコシル化ヒト化B-Ly1抗体）の投与量は、3~6週間の投与サイクルの1、8、15日目に800~1600mg（一実施形態では、800~1200mg、例えば1000mg）であり得、次いで、9回までの3~4週間の投与サイクルの1日目に400~1200mg（一実施形態では、800~1200mg）の投与量であり得る。いくつかの実施形態では、用量は、3週間の投与スケジュールで1000mgの平坦用量であり、第2週に1000mgの平坦用量の追加サイクルの可能性がある。

【0152】

抗CD79b免疫複合体（例えば、huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE又はポラツズマブベドチン）及び他の薬剤の併用療法のための例示的な投薬レジメンとしては、限定されないが、約1.4～5mg/kg q4wで投与される抗CD79b免疫複合体（例えば、huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE）、プラス、375mg/m² q4wのリツキシマブ、及び、28日間サイクルの1～21日目（例えば、q4wの1～21日目）の10～20mgのレナリドミドが挙げられる。いくつかの実施形態では、抗CD79b免疫複合体は、約1.4mg/kg、1.8mg/kg、2.0mg/kg、2.2mg/kg、2.4mg/kg、3.2mg/kg又は4.0mg/kgのいずれかで投与される。いくつかの実施形態では、抗CD79b免疫複合体は、約1.4mg/kgで投与される。いくつかの実施形態では、抗CD79b免疫複合体は、約1.8mg/kgで投与される。いくつかの実施形態では、抗CD79b免疫複合体は、約2.4mg/kgで投与される。いくつかの実施形態では、免疫調節剤（例えば、レナリドミド）は約10mgで投与される。いくつかの実施形態では、免疫調節剤（例えば、レナリドミド）は約15mgで投与される。いくつかの実施形態では、免疫調節剤（例えば、レナリドミド）は約20mgで投与される。

【0153】

抗CD79b免疫複合体（例えば、huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE又はポラツズマブベドチン）及び他の薬剤の併用療法のための別の例示的な投薬レジメンとしては、限定されないが、約1.4～5mg/kg q4wで投与される抗CD79b免疫複合体（例えば、huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE又はポラツズマブベドチン）、プラス、1000mg q4wのオビヌツズマブ、及び、28日間サイクルの1～21日目（例えば、q4wの1～21日目）に投与される10～20mg/m²のレナリドミドが挙げられる。いくつかの実施形態では、抗CD79b免疫複合体は、約1.4mg/kg、1.8mg/kg、2.0mg/kg、2.2mg/kg、2.4mg/kg、3.2mg/kg又は4.0mg/kgのいずれかで投与される。いくつかの実施形態では、抗CD79b免疫複合体は、約1.8mg/kgで投与される。いくつかの実施形態では、抗CD79b免疫複合体は、約1.8mg/kgで投与される。いくつかの実施形態では、抗CD79b免疫複合体は、約2.4mg/kgで投与される。いくつかの実施形態では、免疫調節剤（例えば、レナリドミド）は約10mgで投与される。いくつかの実施形態では、免疫調節剤（例えば、レナリドミド）は約15mgで投与される。いくつかの実施形態では、免疫調節剤（例えば、レナリドミド）は約20mgで投与される。

【0154】

本明細書に記載される治療方法のいずれかで使用するための本明細書に提供される免疫複合体（及び任意のさらなる治療剤、例えば、免疫調節剤及び抗CD20剤）は、非経口、肺内及び鼻腔内、並びに局所処置のために所望される場合は病巣内投与を含む任意の適切な手段によって投与することができる。非経口輸液には、筋肉内投与、静脈内投与、動脈内投与、腹腔内投与、又は皮下投与が含まれる。投与は、一部には、その投与が短時間であるか又は慢性であるかに応じて、任意の適切な経路、例えば、静脈内注射又は皮下注射などの注射によるものでありうる。単回又は様々な時点にわたる複数回投与、ボーラス投与、及びパルス輸注を含むが、これらに限定されない様々な投薬スケジュールが、本明細書では企図される。

【0155】

濾胞性リンパ腫（FL、例えば、再発性／難治性FL）の処置を必要とする個体（ヒト個体）における濾胞性リンパ腫を処置する方法であって、個体に、有効量の：（a）以下の式を含む免疫複合体：

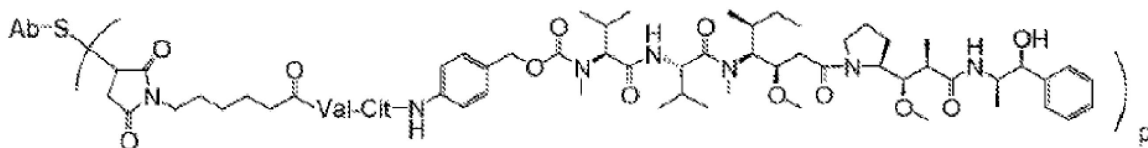
10

20

30

40

50



30

40

50

いくつかの実施形態では、抗CD79b免疫複合体（例えば、hUMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE又はポラツズマブベドチン）は、約1.4mg/kg〜約1.8mg/kgの用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗CD79b免疫複合

体（例えば、h u M A 7 9 b v 2 8 - M C - v c - P A B - M M A E 又はポラツズマブベドチン）は、 $1.4 \text{ mg} / \text{kg}$ の用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗C D 7 9 b免疫複合体（例えば、h u M A 7 9 b v 2 8 - M C - v c - P A B - M M A E 又はポラツズマブベドチン）は、 $1.8 \text{ mg} / \text{kg}$ の用量で投与される。あるいは又はさらに、いくつかの実施形態では、免疫調節剤（例えば、レナリドミド）は、約 10 mg ～約 20 mg の用量で投与される。いくつかの実施形態では、免疫調節剤（例えば、レナリドミド）は 10 mg の用量で投与される。いくつかの実施形態では、免疫調節剤（例えば、レナリドミド）は 15 mg の用量で投与される。いくつかの実施形態では、免疫調節剤（例えば、レナリドミド）は 20 mg の用量で投与される。あるいは又はさらにいくつかの実施形態では、抗C D 2 0抗体はオビヌツズマブである。いくつかの実施形態では、オビヌツズマブは、約 1000 mg の用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗C D 2 0抗体はリツキシマブである。いくつかの実施形態では、リツキシマブは、約 $375 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で投与される。

10

【0158】

いくつかの実施形態では、抗C D 7 9 b免疫複合体、免疫調節剤及び抗C D 2 0抗体は、誘導期中に投与される。「誘導期」とは、抗C D 7 9 b免疫複合体をヒトに投与する処置の段階を指す。いくつかの実施形態では、誘導期は、1回未満の完全な28日間サイクルを含む。いくつかの実施形態では、誘導期は、1～6回（例えば、1、2、3、4、5、又は6回のいずれか）の28日間サイクルを含む。いくつかの実施形態では、誘導期は、少なくとも6回の28日間サイクルを含む。

20

【0159】

いくつかの実施形態では、誘導期中に、最初の28日間サイクルにおいて、免疫複合体を $1.4 \text{ mg} / \text{kg}$ の用量で1日目に静脈内投与し、免疫調節剤を 10 mg の用量で1～21日目のそれぞれに静脈内投与し、抗C D 2 0抗体はオビヌツズマブであり、オビヌツズマブを 1000 mg の用量で1、8、及び15日目のそれぞれに静脈内投与し、第2、第3、第4、第5及び第6回目の28日間サイクルのそれぞれにおいて、免疫複合体を $1.4 \text{ mg} / \text{kg}$ の用量で1日目に静脈内投与し、免疫調節剤を 10 mg の用量で1～21日目のそれぞれに経口投与し、オビヌツズマブを 1000 mg の用量で1日目に静脈内投与する。

【0160】

いくつかの実施形態では、誘導期中に、最初の28日間サイクルにおいて、免疫複合体を $1.4 \text{ mg} / \text{kg}$ の用量で1日目に静脈内投与し、免疫調節剤を 15 mg の用量で1～21日目のそれぞれに静脈内投与し、抗C D 2 0抗体はオビヌツズマブであり、オビヌツズマブを 1000 mg の用量で1、8、及び15日目のそれぞれに静脈内投与し、第2、第3、第4、第5及び第6回目の28日間サイクルのそれぞれにおいて、免疫複合体を $1.4 \text{ mg} / \text{kg}$ の用量で1日目に静脈内投与し、免疫調節剤を 15 mg の用量で1～21日目のそれぞれに経口投与し、オビヌツズマブを 1000 mg の用量で1日目に静脈内投与する。

30

【0161】

いくつかの実施形態では、誘導期中に、最初の28日間サイクルにおいて、免疫複合体を $1.4 \text{ mg} / \text{kg}$ の用量で1日目に静脈内投与し、免疫調節剤を 20 mg の用量で1～21日目のそれぞれに静脈内投与し、抗C D 2 0抗体はオビヌツズマブであり、オビヌツズマブを 1000 mg の用量で1、8、及び15日目のそれぞれに静脈内投与し、第2、第3、第4、第5及び第6回目の28日間サイクルのそれぞれにおいて、免疫複合体を $1.4 \text{ mg} / \text{kg}$ の用量で1日目に静脈内投与し、免疫調節剤を 20 mg の用量で1～21日目のそれぞれに経口投与し、オビヌツズマブを 1000 mg の用量で1日目に静脈内投与する。

40

【0162】

いくつかの実施形態では、誘導期中に、最初の28日間サイクルにおいて、免疫複合体を $1.8 \text{ mg} / \text{kg}$ の用量で1日目に静脈内投与し、免疫調節剤を 10 mg の用量で1～

50

21日目のそれぞれに静脈内投与し、抗CD20抗体はオビヌツズマブであり、オビヌツズマブを1000mgの用量で1、8、及び15日目のそれぞれに静脈内投与し、第2、第3、第4、第5及び第6回目の28日間サイクルのそれぞれにおいて、免疫複合体を1.8mg/kgの用量で1日目に静脈内投与し、免疫調節剤を10mgの用量で1～21日目のそれぞれに経口投与し、オビヌツズマブを1000mgの用量で1日目に静脈内投与する。

【0163】

いくつかの実施形態では、誘導期中に、最初の28日間サイクルにおいて、免疫複合体を1.8mg/kgの用量で1日目に静脈内投与し、免疫調節剤を15mgの用量で1～21日目のそれぞれに静脈内投与し、抗CD20抗体はオビヌツズマブであり、オビヌツズマブを1000mgの用量で1、8、及び15日目のそれぞれに静脈内投与し、第2、第3、第4、第5及び第6回目の28日間サイクルのそれぞれにおいて、免疫複合体を1.8mg/kgの用量で1日目に静脈内投与し、免疫調節剤を15mgの用量で1～21日目のそれぞれに経口投与し、オビヌツズマブを1000mgの用量で1日目に静脈内投与する。

10

【0164】

いくつかの実施形態では、誘導期中に、最初の28日間サイクルにおいて、免疫複合体を1.8mg/kgの用量で1日目に静脈内投与し、免疫調節剤を20mgの用量で1～21日目のそれぞれに静脈内投与し、抗CD20抗体はオビヌツズマブであり、オビヌツズマブを1000mgの用量で1、8、及び15日目のそれぞれに静脈内投与し、第2、第3、第4、第5及び第6回目の28日間サイクルのそれぞれにおいて、免疫複合体を1.8mg/kgの用量で1日目に静脈内投与し、免疫調節剤を20mgの用量で1～21日目のそれぞれに経口投与し、オビヌツズマブを1000mgの用量で1日目に静脈内投与する。

20

【0165】

いくつかの実施形態では、誘導期中に、免疫複合体を1.4mg/kgの用量で1日目に静脈内投与し、免疫調節剤を10mgの用量で1～21日目のそれぞれに静脈内投与し、抗CD20抗体はリツキシマブであり、リツキシマブを375mg/m²の用量で（例えば最初の28日間サイクルの1、8、及び15日目のそれぞれに）静脈内投与し、第2、第3、第4、第5及び第6回目の28日間サイクルのそれぞれにおいて、免疫複合体を1.4mg/kgの用量で1日目に静脈内投与し、免疫調節剤を10mgの用量で1～21日目のそれぞれに経口投与し、リツキシマブを375mg/m²の用量で（例えば1日目に）静脈内投与する。

30

【0166】

いくつかの実施形態では、誘導期中に、免疫複合体を1.4mg/kgの用量で1日目に静脈内投与し、免疫調節剤を15mgの用量で1～21日目のそれぞれに静脈内投与し、抗CD20抗体はリツキシマブであり、リツキシマブを375mg/m²の用量で（例えば最初の28日間サイクルの1、8、及び15日目のそれぞれに）静脈内投与し、第2、第3、第4、第5及び第6回目の28日間サイクルのそれぞれにおいて、免疫複合体を1.4mg/kgの用量で1日目に静脈内投与し、免疫調節剤を15mgの用量で1～21日目のそれぞれに経口投与し、リツキシマブを375mg/m²の用量で（例えば1日目に）静脈内投与する。

40

【0167】

いくつかの実施形態では、誘導期中に、免疫複合体を1.4mg/kgの用量で1日目に静脈内投与し、免疫調節剤を20mgの用量で1～21日目のそれぞれに静脈内投与し、抗CD20抗体はリツキシマブであり、リツキシマブを375mg/m²の用量で（例えば最初の28日間サイクルの1、8、及び15日目のそれぞれに）静脈内投与し、第2、第3、第4、第5及び第6回目の28日間サイクルのそれぞれにおいて、免疫複合体を1.4mg/kgの用量で1日目に静脈内投与し、免疫調節剤を20mgの用量で1～21日目のそれぞれに経口投与し、リツキシマブを375mg/m²の用量で（例えば1日

50

目に) 静脈内投与する。

【0168】

いくつかの実施形態では、誘導期中に、免疫複合体を 1.8 mg/kg の用量で1日目に静脈内投与し、免疫調節剤を 10 mg の用量で1～21日目のそれぞれに静脈内投与し、抗CD20抗体はリツキシマブであり、リツキシマブを 375 mg/m^2 の用量で(例えば最初の28日間サイクルの1、8、及び15日目のそれぞれに) 静脈内投与し、第2、第3、第4、第5及び第6回目の28日間サイクルのそれぞれにおいて、免疫複合体を 1.8 mg/kg の用量で1日目に静脈内投与し、免疫調節剤を 10 mg の用量で1～21日目のそれぞれに経口投与し、リツキシマブを 375 mg/m^2 の用量で(例えば1日目に) 静脈内投与する。

10

【0169】

いくつかの実施形態では、誘導期中に、免疫複合体を 1.8 mg/kg の用量で1日目に静脈内投与し、免疫調節剤を 15 mg の用量で1～21日目のそれぞれに静脈内投与し、抗CD20抗体はリツキシマブであり、リツキシマブを 375 mg/m^2 の用量で(例えば最初の28日間サイクルの1、8、及び15日目のそれぞれに) 静脈内投与し、第2、第3、第4、第5及び第6回目の28日間サイクルのそれぞれにおいて、免疫複合体を 1.8 mg/kg の用量で1日目に静脈内投与し、免疫調節剤を 15 mg の用量で1～21日目のそれぞれに経口投与し、リツキシマブを 375 mg/m^2 の用量で(例えば1日目に) 静脈内投与する。

20

【0170】

いくつかの実施形態では、誘導期中に、免疫複合体を 1.8 mg/kg の用量で1日目に静脈内投与し、免疫調節剤を 20 mg の用量で1～21日目のそれぞれに静脈内投与し、抗CD20抗体はリツキシマブであり、リツキシマブを 375 mg/m^2 の用量で(例えば最初の28日間サイクルの1、8、及び15日目のそれぞれに) 静脈内投与し、第2、第3、第4、第5及び第6回目の28日間サイクルのそれぞれにおいて、免疫複合体を 1.8 mg/kg の用量で1日目に静脈内投与し、免疫調節剤を 20 mg の用量で1～21日目のそれぞれに経口投与し、リツキシマブを 375 mg/m^2 の用量で(例えば1日目に) 静脈内投与する。

【0171】

例示的な誘導期のための投薬及び投与スケジュールを以下の表A～Lに提供する。

30

表A～L：例示的な誘導期のための投薬及び投与スケジュール

【表A】

表A		
薬物	サイクル1 (28日間)	サイクル2～6 (各28日間)
抗CD79b免疫複合体 (ボラツズマブベドチン)	1日目に 1.4 mg/kg	1日目に 1.4 mg/kg
免疫調節剤 (レナリドミド)	1～21日目のそれぞれに 10 mg	1～21日目のそれぞれに 10 mg
抗CD20抗体 (オビヌツズマブ)	1、8及び15日目のそれぞれに 1000 mg	1日目に 1000 mg

40

【表 B】

表B		
薬物	サイクル1（28日間）	サイクル2～6（各28日間）
抗CD79b免疫複合体 (ボラツズマブベドチン)	1日目に1.4mg/kg	1日目に1.4mg/kg
免疫調節剤 (レナリドミド)	1～21日目のそれぞれに15mg	1～21日目のそれぞれに15mg
抗CD20抗体 (オビヌツズマブ)	1、8及び15日目のそれぞれに1000mg	1日目に1000mg

10

【表 C】

表C		
薬物	サイクル1（28日間）	サイクル2～6（各28日間）
抗CD79b免疫複合体 (ボラツズマブベドチン)	1日目に1.4mg/kg	1日目に1.4mg/kg
免疫調節剤 (レナリドミド)	1～21日目のそれぞれに20mg	1～21日目のそれぞれに20mg
抗CD20抗体 (オビヌツズマブ)	1、8及び15日目のそれぞれに1000mg	1日目に1000mg

20

【表 D】

表D		
薬物	サイクル1（28日間）	サイクル2～6（各28日間）
抗CD79b免疫複合体 (ボラツズマブベドチン)	1日目に1.8mg/kg	1日目に1.8mg/kg
免疫調節剤 (レナリドミド)	1～21日目のそれぞれに10mg	1～21日目のそれぞれに10mg
抗CD20抗体 (オビヌツズマブ)	1、8及び15日目のそれぞれに1000mg	1日目に1000mg

30

【表 E】

表E		
薬物	サイクル1（28日間）	サイクル2～6（各28日間）
抗CD79b免疫複合体 (ボラツズマブベドチン)	1日目に1.8mg/kg	1日目に1.8mg/kg
免疫調節剤 (レナリドミド)	1～21日目のそれぞれに15mg	1～21日目のそれぞれに15mg
抗CD20抗体 (オビヌツズマブ)	1、8及び15日目のそれぞれに1000mg	1日目に1000mg

40

50

【表 F】

表F		
薬物	サイクル1（28日間）	サイクル2～6（各28日間）
抗CD79b免疫複合体 (ボラツズマブベドチン)	1日目に1.8mg/kg	1日目に1.8mg/kg
免疫調節剤 (レナリドミド)	1～21日目のそれぞれに20mg	1～21日目のそれぞれに20mg
抗CD20抗体 (オビヌツズマブ)	1、8及び15日目のそれぞれに1000mg	1日目に1000mg

10

【表 G】

表G		
薬物	サイクル1（28日間）	サイクル2～6（各28日間）
抗CD79b免疫複合体 (ボラツズマブベドチン)	1日目に1.4mg/kg	1日目に1.4mg/kg
免疫調節剤 (レナリドミド)	1～21日目のそれぞれに10mg	1～21日目のそれぞれに10mg
抗CD20抗体 (リツキシマブ)	375mg/m ² (例えば、1、8、及び15日目のそれぞれ)	375mg/m ² (例えば、1日目に)

20

【表 H】

表H		
薬物	サイクル1（28日間）	サイクル2～6（各28日間）
抗CD79b免疫複合体 (ボラツズマブベドチン)	1日目に1.4mg/kg	1日目に1.4mg/kg
免疫調節剤 (レナリドミド)	1～21日目のそれぞれに15mg	1～21日目のそれぞれに15mg
抗CD20抗体 (リツキシマブ)	375mg/m ² (例えば、1、8、及び15日目のそれぞれ)	375mg/m ² (例えば、1日目に)

30

【表 I】

表I		
薬物	サイクル1（28日間）	サイクル2～6（各28日間）
抗CD79b免疫複合体 (ボラツズマブベドチン)	1日目に1.4mg/kg	1日目に1.4mg/kg
免疫調節剤 (レナリドミド)	1～21日目のそれぞれに20mg	1～21日目のそれぞれに20mg
抗CD20抗体 (リツキシマブ)	375mg/m ² (例えば、1、8、及び15日目のそれぞれ)	375mg/m ² (例えば、1日目に)

40

50

【表 J】

表 J		
薬物	サイクル1 (28日間)	サイクル2～6 (各28日間)
抗CD79b免疫複合体 (ポラツズマブベドチン)	1日目に1.8mg/kg	1日目に1.8mg/kg
免疫調節剤 (レナリドミド)	1～21日目のそれぞれに10mg	1～21日目のそれぞれに10mg
抗CD20抗体 (リツキシマブ)	375mg/m ² (例えば、1、8、及び15日目のそれぞれ)	375mg/m ² (例えば、1日目に)

10

【表 K】

表 K		
薬物	サイクル1 (28日間)	サイクル2～6 (各28日間)
抗CD79b免疫複合体 (ポラツズマブベドチン)	1日目に1.8mg/kg	1日目に1.8mg/kg
免疫調節剤 (レナリドミド)	1～21日目のそれぞれに15mg	1～21日目のそれぞれに15mg
抗CD20抗体 (リツキシマブ)	375mg/m ² (例えば、1、8、及び15日目のそれぞれ)	375mg/m ² (例えば、1日目に)

20

【表 L】

表 L		
薬物	サイクル1 (28日間)	サイクル2～6 (各28日間)
抗CD79b免疫複合体 (ポラツズマブベドチン)	1日目に1.8mg/kg	1日目に1.8mg/kg
免疫調節剤 (レナリドミド)	1～21日目のそれぞれに20mg	1～21日目のそれぞれに20mg
抗CD20抗体 (リツキシマブ)	375mg/m ² (例えば、1、8、及び15日目のそれぞれ)	375mg/m ² (例えば、1日目に)

30

【0172】

いくつかの実施形態では、抗CD79b免疫複合体（例えば、huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE又はポラツズマブベドチン）、免疫調節剤（例えば、レナリドミド）、及び抗CD20抗体（例えば、オビヌツズマブ又はリツキシマブ）は、誘導期中、第1、第2、第3、第4、第5、及び第6の28日間サイクルで順次投与される。いくつかの実施形態では、最初の28日間サイクルにおいて、免疫調節剤（例えば、レナリドミド）は抗CD20抗体（例えば、オビヌツズマブ又はリツキシマブ）の前に投与され、抗CD20抗体（例えば、オビヌツズマブ又はリツキシマブ）は免疫複合体（例えば、huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE又はポラツズマブベドチン）の前に1日目に投与され、免疫調節剤（例えば、レナリドミド）は抗CD20抗体（例えば、オビヌツズマブ又はリツキシマブ）の前に8及び15日目に投与される。さらに又は代わりに、いくつかの実施形態では、第2、第3、第4、第5、及び第6の28日間サイクルのそれぞれにおいて、すなわち、誘導期の間に、免疫調節剤（例えば、レナリドミド）は、抗CD20抗体（例えば、オビヌツズマブ又はリツキシマブ）の前に投与され、抗C

40

50

D20抗体（例えば、オビヌツズマブ又はリツキシマブ）は、免疫複合体（例えば、h u M A 7 9 b v 2 8 - M C - v c - P A B - M M A E 又はポラツズマブベドチン）の前に1日目に投与される。

【0173】

いくつかの実施形態では、個体は、誘導期の間又は誘導期の後、すなわち免疫複合体（例えば、h u M A 7 9 b v 2 8 - M C - v c - P A B - M M A E 又はポラツズマブベドチン）、免疫調節剤（例えば、レナリドミド）及び抗CD20抗体（例えば、オビヌツズマブ又はリツキシマブ）を含む処置の最初の6サイクルの間又は後に、治療応答を達成する。いくつかの実施形態において、治療応答は、少なくとも疾患安定（SD）（例えば、少なくともSD、少なくとも部分奏効（PR）、又は完全奏効若しくは完全寛解（CR）である。いくつかの実施形態において、治療応答は、Chesonら、（2014）「Recommendations for Initial Evaluation, Staging and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification.」J. Clin Oncol. 32: 3059-3067に従って評価される。

10

【0174】

いくつかの実施形態では、個体は、誘導期の間又は後に、例えば免疫複合体、免疫調節剤（例えば、レナリドミド）及び抗CD20抗体（例えば、オビヌツズマブ又はリツキシマブ）による処置の間又は後に、少なくとも疾患安定（「SD」）を達成する。いくつかの実施形態では、「PET-CT SD」基準が満たされる場合、個体は、誘導期の間又は後に、例えば免疫複合体、免疫調節剤（例えば、レナリドミド）及び抗CD20抗体（例えば、オビヌツズマブ又はリツキシマブ）による処置の間又は後に、少なくとも疾患安定（「SD」）を達成する。陽電子放射断層撮影-コンピュータ断層撮影（PET-CT）SD基準は、以下の場合に満たされる。（i）標的リンパ節／結節性腫瘍及びリンパ節外病変における¹⁸F-フルオロデオキシグルコース（FDG）の取り込みは肝臓よりも中程度に高いか又は著しく高いが、処置の中間又は終了時のベースラインと比較してFDG取り込みに有意な変化はない；（ii）新たな病変なし；及び（iii）処置の中間又は終了時のベースラインと比較して骨髄におけるFDG取り込みに変化がない。いくつかの実施形態では、前述の基準を満たす個体は、少なくとも「PET-CT SD」又は「代謝応答なし」を達成する。いくつかの実施形態では、「CT SD」基準が満たされる場合、個体は、誘導期の間又は後に、例えば免疫複合体、免疫調節剤（例えば、レナリドミド）及び抗CD20抗体（例えば、オビヌツズマブ又はリツキシマブ）による処置の間又は後に、少なくともSDを達成する。コンピュータ断層撮影（CT）SD基準は、以下の場合に満たされる。（i）6つまでの主要な測定可能な標的リンパ節／結節性腫瘍とリンパ節外部位の垂直直径の積の和（SPD）がベースラインから50%未満の減少があり、進行性疾患の基準が満たされていない（Chesonら、上記記載）；（ii）進行と一致する非測定病変の増加なし；（iii）進行性疾患と一致する臓器拡大の増加がない；（iv）新しい病変がない。いくつかの実施形態では、前述の基準を満たす個体は、少なくとも「CT SD」を達成している。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法による誘導期の間に処置された複数の個体の中で、複数の個体の少なくとも約70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又は100%のいずれか1つが、処置中又は処置後に少なくともSDを達成する。「少なくともSD」を達成する個体は、誘導期中又は誘導期後（例えば、免疫複合体、免疫調節剤（例えば、レナリドミド）及び抗CD20抗体（例えば、オビヌツズマブ又はリツキシマブ）による処置中又は処置後）にSD、PR及びCRを達成する個体である。

20

30

40

【0175】

いくつかの実施形態では、個体は、誘導期中又は誘導期後（例えば、免疫複合体、免疫調節剤（例えば、レナリドミド）及び抗CD20抗体（例えば、オビヌツズマブ又はリツ

50

キシマブ)による処置中又は処置後)に少なくとも部分奏効又は部分寛解(P R)を達成している。いくつかの実施形態では、「P E T - C T P R」基準が満たされる場合、個体は、誘導期中又は誘導期後に少なくともP Rを達成する。陽電子放射断層撮影-コンピュータ断層撮影(P E T - C T) P R基準は、以下の場合に満たされる。(i)リンパ節及びリンパ節外部位での¹⁸F-フルオロデオキシグルコース(F D G)の取り込みが、肝臓よりも中程度に高いか又は著しく高いが、ベースライン及び任意のサイズの残存質量と比較してF D G取り込みが減少しており、その間、これらの所見は、応答性疾患を示唆し、処置終了時又は処置終了後に、これらの所見は、残存疾患を示す；(i i)新たな病変なし；(i i i)正常な骨髄における取り込みよりも高い骨髄におけるF D Gの残留取り込みがあるが、残留取り込みはベースラインと比較して低下している(化学療法からの反応性変化に適合する拡散取り込みが許容される)。いくつかの実施形態では、リンパ節応答の状況で骨髄に持続的な限局性変化がある場合、M R I若しくは生検又は区間スキャンによるさらなる評価が行われる。いくつかの実施形態では、前述の基準を満たした個体は、少なくとも「部分代謝応答」又は「P E T - C T P R」を達成している。いくつかの実施形態では、「C T P R」基準が満たされる場合、個体は、誘導期の間又は後に、例えば免疫複合体、免疫調節剤(例えば、レナリドミド)及び抗C D 2 0抗体(例えば、オビヌツズマブ又はリツキシマブ)による処置の間又は後に、少なくともP Rを達成している。コンピュータ断層撮影(C T) P R基準は、以下の場合に満たされる。(i)最大6つの測定可能な標的リンパ節/結節性腫瘍及びリンパ節外部位のS P Dが5 0 %以上減少する；(i i)測定されていない病変は存在しない/正常であるが、増加していない；(i i i)新たな病変なし；(i i i i)脾臓が正常よりも5 0 %超の長さで退縮していること。いくつかの実施形態では、前述の基準を満たした個体は、少なくとも「C T P R」を達成している。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法に従って誘導期中に処置された複数のヒトの中で、複数のヒトの少なくとも約7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 1 %、8 2 %、8 3 %、8 4 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %又は1 0 0 %のいずれか1つが少なくともP Rを達成する。「少なくともP R」を達成する個体は、誘導期中又は誘導期後(例えば、免疫複合体、免疫調節剤(例えば、レナリドミド)及び抗C D 2 0抗体(例えば、オビヌツズマブ又はリツキシマブ)による処置中又は処置後)にP R及びC Rを達成する個体である。

【0 1 7 6】

いくつかの実施形態では、個体は、誘導期中又は誘導期後(例えば、免疫複合体、免疫調節剤(例えば、レナリドミド)及び抗C D 2 0抗体(例えば、オビヌツズマブ又はリツキシマブ)による処置中又は処置後)に完全奏効又は完全寛解(C R)を達成している。いくつかの実施形態では、「P E T - C T C R」基準が満たされるならば、個体は、誘導期中又は誘導期後(例えば、免疫複合体、免疫調節剤(例えば、レナリドミド)及び抗C D 2 0抗体(例えば、オビヌツズマブ又はリツキシマブ)による処置中又は処置後)に完全奏効又は完全寛解(C R)を達成している。陽電子放射断層撮影-コンピュータ断層撮影(P E T - C T) C R基準は、以下の場合に満たされる。(i)残留塊の有無にかかわらずリンパ節及びリンパ節外部位に¹⁸F-フルオロデオキシグルコース(F D G)の取り込みがなく、又は、取り込みが、残留塊の有無にかかわらず縦隔の取り込みよりも小さいか、又は、取り込みが、残留塊の有無にかかわらず縦隔の取り込みよりも大きい、肝臓による取り込み以下であり、肝臓よりも中程度に高いか又は著しく高い；(i i i)新たな病変なし；(i v)骨髄においてF D G親和性疾患の証拠がない。いくつかの実施形態では、リンパ節応答の状況で骨髄に持続的な限局性変化がある場合、M R I若しくは生検又は区間スキャンによるさらなる評価が行われる。いくつかの実施形態では、前述の基準を満たした個体は、「完全な代謝応答」又は「P E T - C T C R」を達成している。いくつかの実施形態では、組織が高い生理学的F D G取り込みを有する場合であっても、最初の関与部位でのF D G取り込みが周囲の正常組織より大きくない場合、完全な代謝応答(P E T - C T C R)が達成される。いくつかの実施形態では、「C T C R」基準が

満たされる場合、個体は、誘導期の間又は後に、例えば免疫複合体、免疫調節剤（例えば、レナリドミド）及び抗CD20抗体（例えば、オビヌツズマブ又はリツキシマブ）による処置の間又は後に、少なくともPRを達成している。コンピュータ断層撮影（CT）CR基準は、以下の場合に満たされる。（i）標的結節／結節性腫瘍が最長直径で1.5cm以下に退行している；（ii）疾患のリンパ節外部位が存在しない；（iii）非測定病変なし；（iv）新たな病変なし；（v）拡大した臓器の大きさが正常に退行している；（vi）形態及び／又は免疫組織化学によって骨髄が正常である。いくつかの実施形態では、前述の基準を満たした個体は、少なくとも「CT CR」を達成している。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法に従って処置された複数のヒトのうち、複数のヒトの少なくとも約50%、55%、60%、65%、70%、75%、又は80%（これらの値の間の任意の範囲（例えば、約61%～約67%、又は約78%など）を含む）が、誘導期の間又は後（例えば、免疫複合体、免疫調節剤（例えば、レナリドミド）及び抗CD20抗体（例えば、オビヌツズマブ又はリツキシマブ）による処置の間又は後）に少なくともCRを達成する。

【0177】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法に従って誘導期中に処置された複数の個体のうち、複数の個体の少なくとも約85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又は100%のいずれか1つが、処置の間又は後に全奏効（OR）を達成する。いくつかの実施形態では、複数の個体の89%が、処置の間又は後にORを達成する。全奏功を達成する個体は、誘導期中又は誘導期後（例えば、免疫複合体、免疫調節剤（例えば、レナリドミド）及び抗CD20抗体（例えば、オビヌツズマブ又はリツキシマブ）による処置中又は処置後）にPR又はCRを達成する個体である。

【0178】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法（例えば、免疫複合体、免疫調節剤（例えば、レナリドミド）及び抗CD20抗体（例えば、オビヌツズマブ又はリツキシマブ）の三重の組合せによる処置）による誘導期の間処置されたヒトは、免疫調節剤（例えば、レナリドミド）と抗CD20抗体（例えば、オビヌツズマブ又はリツキシマブ）の二重の組合せで処置されたヒトと比較して改善された応答を達成する。

【0179】

FLなどのリンパ腫の臨床病期分類及び応答基準に関するさらなる詳細は、例えば、Van Heertum ら（2017）Drug Des. Devel. Ther. 11: 1719-1728；Cheson ら（2016）Blood. 128: 2489-2496；Cheson ら（2014）J. Clin. Oncol. 32（27）: 3059-3067；Barrington ら（2017）J. Clin. Oncol. 32（27）: 3048-3058；Gallamini ら（2014）Haematologica. 99（6）: 1107-1113；Barrington ら（2010）Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 37（10）: 1824-33；Moskowitz（2012）Hematology Am Soc. Hematol. Educ. Program 2012: 397-401；及び Follows ら（2014）Br. J. Haematology 166: 34-49に提供される。本明細書で提供される処置方法のいずれか1つの進行は、当技術分野で公知の技術によって監視することができる。

【0180】

濾胞性リンパ腫（FL）の処置を必要とするヒトにおける、濾胞性リンパ腫（FL）を処置するための方法であって、ヒトに、有効量の（a）以下の式を含む免疫複合体：

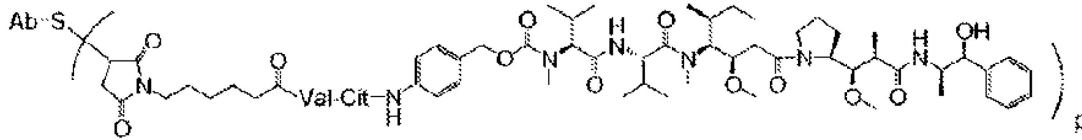
10

20

30

40

50



式中Abは、(i)配列番号21のアミノ酸配列を含む超可変領域H1(HVR-H1)；(ii)配列番号22のアミノ酸配列を含むHVR-H2；(iii)配列番号23のアミノ酸配列を含むHVR-H3；(iv)配列番号24のアミノ酸配列を含むHVR-L1；(v)配列番号25のアミノ酸配列を含むHVR-L2；及び(vi)配列番号26のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む抗CD79b抗体であって、pは1～8である、(b)免疫調節剤、及び(c)抗CD20抗体を投与することを含む方法が提供され；ここで、ヒトは、免疫複合体、免疫調節剤及び抗CD20抗体を用いた処置の開始後少なくとも約12ヶ月以内に疾患の進行を示さない。いくつかの実施形態では、処置された複数のヒトのうち、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、又は少なくとも90%のヒトは、免疫複合体、免疫調節剤、及び抗CD20抗体による処置の開始後少なくとも約12ヶ月以内に疾患の進行を示さない。疾患の進行は、改訂／修正Lugano 2014規準(Chesonら(2014)J. Clin. Oncol. 32(27):3059-3068)に従って判定する。

【0181】

いくつかの実施形態では、疾患の進行は、本明細書で提供される方法による処置の開始から(例えば、本明細書中に提供される誘導期のサイクル1の1日目から)疾患の進行又は再発の最初の発生の時点まで測定される。したがって、ヒトが、本明細書中に提供される方法による処置の開始後少なくとも約12ヶ月以内に疾患の進行を示さない場合、ヒトは、本明細書中に提供される方法による処置の開始後少なくとも約12ヶ月以内に疾患の進行又は再発の発生を有しない。あるいは又はさらに、処置された複数のヒトのうち、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、又は少なくとも90%のヒトが、本明細書で提供される方法による処置開始後少なくとも約12ヶ月以内に疾患の進行を示さない場合、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、又は少なくとも90%のヒトは、本明細書で提供される方法による処置の開始後少なくとも約12ヶ月以内に疾患の進行又は再発の発生を有さない。

【0182】

いくつかの実施形態では、無増悪生存期間は、本明細書で提供される方法による処置の開始から(例えば、本明細書中に提供される誘導期のサイクル1の1日目から)疾患の進行又は再発の最初の発生の時点まで測定される。したがって、ヒトが12ヶ月の無増悪生存期間を示すならば、ヒトは、本明細書中に提供される方法による処置の開始後少なくとも約12ヶ月以内に疾患の進行又は再発の発生を有しない。あるいは又はさらに、本明細書中に提供される方法に従って処置される複数のヒトのうちで、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%又は少なくとも90%のヒトが12ヶ月の無増悪生存期間を示す場合、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%又は少なくとも90%のヒトは、本明細書中に提供される方法による処置の開始後少なくとも約12ヶ月以内に疾患の進行又は再発の発生を有しない。

【0183】

いくつかの実施形態では、疾患の進行は、改訂／修正Lugano 2014規準(Chesonら(2014)J. Clin. Oncol. 32(27):3059-3068)に従って判定する。いくつかの実施形態では、疾患の進行は、CTスキャン単独又は任意の原因による死亡に基づいて決定される。

【0184】

いくつかの実施形態では、免疫調節剤(例えば、レナリドミド)及び抗CD20抗体(例えば、オビヌツズマブ又はリツキシマブ)が、第6の28日間サイクル後の維持期中に

さらに投与される。「維持期」は、誘導期に続く処理段階を指す。いくつかの実施形態では、維持期は誘導期の終了直後に開始する。いくつかの実施形態では、誘導期と維持期とは時間間隔で分離される。いくつかの実施形態では、維持期は、誘導期の終了後少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10週間後に開始する。いくつかの実施形態では、免疫調節剤（例えば、レナリドミド）は、第6の28日間サイクル後の維持期中の各月の1～21日目のそれぞれに約10mg～約20mgの用量で経口投与され、抗CD20抗体はオビヌツズマブであり、オビヌツズマブは、第6の28日間サイクル後の維持期中の隔月の1日目に1000mgの用量で静脈内投与される。いくつかの実施形態では、免疫調節剤（例えば、レナリドミド）は、第6の28日間サイクル後の維持期中の各月の1～21日目のそれぞれに約10mg～約20mgの用量で経口投与され、抗CD20抗体はリツキシマブであり、リツキシマブは、第6の28日間サイクル後の維持期中の隔月の（例えば1日目に）375mg/m²の用量で静脈内投与される。いくつかの実施形態では、免疫調節剤（例えば、レナリドミド）は、第6の28日間サイクル後の維持期中の各月の1～21日目のそれぞれに10mgの用量で経口投与され、抗CD20抗体はオビヌツズマブであり、オビヌツズマブは、第6の28日間サイクル後の維持期中の隔月の1日目に1000mgの用量で静脈内投与される。いくつかの実施形態では、免疫調節剤（例えば、レナリドミド）は、第6の28日間サイクル後の維持期中の各月の1～21日目のそれぞれに10mgの用量で経口投与され、抗CD20抗体はリツキシマブであり、リツキシマブは、第6の28日間サイクル後の維持期中の隔月の（例えば1日目に）375mg/m²の用量で静脈内投与される。いくつかの実施形態では、免疫調節剤（例えば、レナリドミド）は、第6の28日間サイクル後の維持期中の各月の1～21日目のそれぞれに15mgの用量で経口投与され、抗CD20抗体はオビヌツズマブであり、オビヌツズマブは、第6の28日間サイクル後の維持期中の隔月の1日目に1000mgの用量で静脈内投与される。いくつかの実施形態では、免疫調節剤（例えば、レナリドミド）は、第6の28日間サイクル後の維持期中の各月の1～21日目のそれぞれに15mgの用量で経口投与され、抗CD20抗体はリツキシマブであり、リツキシマブは、第6の28日間サイクル後の維持期中の隔月の（例えば1日目に）375mg/m²の用量で静脈内投与される。いくつかの実施形態では、免疫調節剤（例えば、レナリドミド）は、第6の28日間サイクル後の維持期中の各月の1～21日目のそれぞれに20mgの用量で経口投与され、抗CD20抗体はオビヌツズマブであり、オビヌツズマブは、第6の28日間サイクル後の維持期中の隔月の1日目に1000mgの用量で静脈内投与される。いくつかの実施形態では、免疫調節剤（例えば、レナリドミド）は、第6の28日間サイクル後の維持期中の各月の1～21日目のそれぞれに20mgの用量で経口投与され、抗CD20抗体はリツキシマブであり、リツキシマブは、第6の28日間サイクル後の維持期中の隔月の（例えば1日目に）375mg/m²の用量で静脈内投与される。いくつかの実施形態では、免疫調節剤（例えば、レナリドミド）は、第6の28日間サイクル後の維持期中に最大12ヶ月間投与される。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体（例えば、オビヌツズマブ又はリツキシマブ）は、第6の28日間サイクル後の維持期中に最大24ヶ月間投与される。いくつかの実施形態では、免疫調節剤（例えば、レナリドミド）及び抗CD20抗体（例えば、オビヌツズマブ又はリツキシマブ）は、第6の28日間サイクル後の維持期中に順次投与される。いくつかの実施形態では、免疫調節剤（例えば、レナリドミド）は、第6の28日間サイクル後の維持期中の第1、第3、第5、第7、第9、及び第11ヶ月のそれぞれの1日目に抗CD20抗体（例えば、オビヌツズマブ又はリツキシマブ）の前に投与される。

【0185】

例示的な維持期のための投薬及び投与スケジュールを以下の表M～Qに提供する。

表M～Q：例示的な維持期のための投薬及び投与スケジュール

10

20

30

40

50

【表 M】

表M	
薬物	投与量及び投与頻度
免疫調節剤 (レナリドミド)	毎月 1 ～ 2 1 日目のそれぞれに 1 0 m g
抗CD 2 0 抗体 (オビヌツズマブ)	隔月の 1 日目に 1 0 0 0 m g

【表 N】

10

表N	
薬物	投与量及び投与頻度
免疫調節剤 (レナリドミド)	毎月 1 ～ 2 1 日目のそれぞれに 1 5 m g
抗CD 2 0 抗体 (オビヌツズマブ)	隔月の 1 日目に 1 0 0 0 m g

【表 O】

20

表O	
薬物	投与量及び投与頻度
免疫調節剤 (レナリドミド)	毎月 1 ～ 2 1 日目のそれぞれに 2 0 m g
抗CD 2 0 抗体 (オビヌツズマブ)	隔月の 1 日目に 1 0 0 0 m g

【表 P】

30

表P	
薬物	投与量及び投与頻度
免疫調節剤 (レナリドミド)	毎月 1 ～ 2 1 日目のそれぞれに 1 0 m g
抗CD 2 0 抗体 (リツキシマブ)	3 7 5 m g / m ² (例えば、隔月の 1 日目)

【表 Q】

40

表Q	
薬物	投与量及び投与頻度
免疫調節剤 (レナリドミド)	毎月 1 ～ 2 1 日目のそれぞれに 1 5 m g
抗CD 2 0 抗体 (リツキシマブ)	3 7 5 m g / m ² (例えば、隔月の 1 日目)

50

【表 R】

表 R	
薬物	投与量及び投与頻度
免疫調節剤 (レナリドミド)	毎月 1 ～ 21 日目のそれぞれに 20 mg
抗 CD20 抗体 (リツキシマブ)	375 mg/m ² (例えば、隔月の 1 日目)

【0186】

表 A ～ L に示す例示的な誘導期のいずれか 1 つの後に、表 M ～ Q に示す例示的な維持サイクルのいずれか 1 つが続いてよい。

【0187】

いくつかの実施形態では、濾胞性リンパ腫 (FL) の処置を必要とするヒトにおける、濾胞性リンパ腫 (FL) を処置する方法は、誘導期中に、ヒトに、有効量の：(a) ポラツズマブベドチン；(b) レナリドミド；及び (c) オビヌツズマブを投与することを含み、誘導期中に、ポラツズマブベドチンは約 1.4 mg/kg の用量で投与され、レナリドミドは約 20 mg の用量で投与され、オビヌツズマブは約 1000 mg の用量で投与され、ヒトは、誘導期後に完全奏効を達成する。いくつかの実施形態では、誘導期は、1 回未満の完全な 28 日間サイクルを含む。いくつかの実施形態では、誘導期は、1 ～ 6 回 (例えば、1、2、3、4、5、又は 6 回のいずれか) の 28 日間サイクルを含む。いくつかの実施形態では、誘導期は、少なくとも 6 回の 28 日間サイクルを含む。いくつかの実施形態では、免疫複合体、レナリドミド及びオビヌツズマブが、誘導期中に少なくとも 6 回の 28 日間サイクルにわたって投与される。いくつかの実施形態では、誘導期中、第 1 回目の 28 日間サイクルにおいて、免疫複合体は、1 日目に約 1.4 mg/kg の用量で静脈内投与され、レナリドミドは、1 日目～21 日目のそれぞれに約 20 mg の用量で経口投与され、オビヌツズマブは、1 日目、8 日目及び 15 日目のそれぞれに約 1000 mg の用量で静脈内投与され、第 2、第 3、第 4、第 5、及び第 6 回目のそれぞれの 28 日間サイクルにおいて、免疫複合体は、1 日目に約 1.4 mg/kg の用量で静脈内投与され、レナリドミドは、1 日目～21 日目のそれぞれに約 20 mg の用量で経口投与され、オビヌツズマブは、1 日目に約 1000 mg の用量で静脈内投与される。いくつかの実施形態では、誘導期の後に維持期が続く、維持期中に、レナリドミドは約 10 mg の用量で投与され、オビヌツズマブは約 1000 mg の用量で投与される。いくつかの実施形態では、維持期中、レナリドミドは、第 6 の 28 日間サイクル後の維持期中の各月の 1 ～ 21 日目のそれぞれに約 10 mg の用量で経口投与され、オビヌツズマブは、第 6 の 28 日間サイクル後の維持期中の隔月の 1 日目に約 1000 mg の用量で静脈内投与される。

【0188】

濾胞性リンパ腫 (FL) の処置を必要とする複数のヒトにおける、濾胞性リンパ腫 (FL) を処置する方法であって、誘導期中に、ヒトに、有効量の：(a) ポラツズマブベドチン；(b) レナリドミド；及び (c) オビヌツズマブを投与することを含む方法が提供され、誘導期中に、ポラツズマブベドチンは約 1.4 mg/kg の用量で投与され、レナリドミドは約 20 mg の用量で投与され、オビヌツズマブは約 1000 mg の用量で投与され、複数のヒトのうちの少なくとも約 50%、55%、60%、65%、70%、75%、又は 80% (これらの値の間の任意の範囲 (例えば、約 61% ～ 約 67%、又は約 78% など) を含む) が、誘導期 (例えば、誘導期の終わりまで) の後に、少なくとも CR を達成する。いくつかの実施形態では、誘導期は、1 回未満の完全な 28 日間サイクルを含む。いくつかの実施形態では、誘導期は、1 ～ 6 回 (例えば、1、2、3、4、5、又は 6 回のいずれか) の 28 日間サイクルを含む。いくつかの実施形態では、誘導期は、少なくとも 6 回の 28 日間サイクルを含む。いくつかの実施形態では、免疫複合体、レナリドミド及びオビヌツズマブが、誘導期中に少なくとも 6 回の 28 日間サイクルにわたって

10

20

30

40

50

投与される。いくつかの実施形態では、誘導期中、第1回目の28日間サイクルにおいて、免疫複合体は、1日目に約1.4 mg/kgの用量で静脈内投与され、レナリドミドは、1日目～21日目のそれぞれに約20 mgの用量で経口投与され、オビヌツズマブは、1日目、8日目及び15日目のそれぞれに約1000 mgの用量で静脈内投与され、第2、第3、第4、第5、及び第6回目のそれぞれの28日間サイクルにおいて、免疫複合体は、1日目に約1.4 mg/kgの用量で静脈内投与され、レナリドミドは、1日目～21日目のそれぞれに約20 mgの用量で経口投与され、オビヌツズマブは、1日目に約1000 mgの用量で静脈内投与される。いくつかの実施形態では、誘導期の後に維持期が続く、維持期中に、レナリドミドは約10 mgの用量で投与され、オビヌツズマブは約1000 mgの用量で投与される。いくつかの実施形態では、レナリドミドは、第6の28日間サイクル後の維持期中の各月の1～21日目のそれぞれに約10 mgの用量で経口投与され、オビヌツズマブは、第6の28日間サイクル後の維持期中の隔月の1日目に約1000 mgの用量で静脈内投与される。いくつかの実施形態では、複数のヒトの少なくとも約60%、65%、70%、75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%又は95%（これらの値の間にある任意の範囲を含む）が、処置開始後（例えば、誘導期の開始後）に、少なくとも約12ヶ月間、これらの値の間の任意の範囲を含めて、無増悪生存期間（PFS）（例えば、本明細書の他の箇所に記載される基準による進行性疾患を実証しない）を達成する。

【0189】

いくつかの実施形態では、濾胞性リンパ腫（FL）の処置を必要とするヒトにおける、濾胞性リンパ腫（FL）を処置する方法は、誘導期中に、ヒトに、有効量の：（a）ポラツズマブベドチン；（b）レナリドミド；及び（c）オビヌツズマブを投与することを含み、誘導期中に、ポラツズマブベドチンは約1.8 mg/kgの用量で投与され、レナリドミドは約20 mgの用量で投与され、オビヌツズマブは約1000 mgの用量で投与され、ヒトは、誘導期後に完全奏効を達成する。いくつかの実施形態では、誘導期は、1回未満の完全な28日間サイクルを含む。いくつかの実施形態では、誘導期は、1～6回（例えば、1、2、3、4、5、又は6回のいずれか）の28日間サイクルを含む。いくつかの実施形態では、誘導期は、少なくとも6回の28日間サイクルを含む。いくつかの実施形態では、免疫複合体、レナリドミド、及びオビヌツズマブは、少なくとも6回の28日間サイクルの誘導期に投与され、最初の28日間サイクルにおいて、免疫複合体は、1日目に約1.8 mg/kgの用量で静脈内投与され、レナリドミドは、1～21日目のそれぞれに約20 mgの用量で経口投与され、オビヌツズマブは、1、8、及び15日目のそれぞれに約1000 mgの用量で静脈内投与され、第2、第3、第4、第5、及び第6の28日間サイクルのそれぞれにおいて、免疫複合体は、1日目に約1.8 mg/kgの用量で静脈内投与され、レナリドミドは、1～21日目のそれぞれに約20 mgの用量で経口投与され、オビヌツズマブは、1日目に約1000 mgの用量で静脈内投与される。いくつかの実施形態では、誘導期の後に維持期が続く、維持期中に、レナリドミドは約10 mgの用量で投与され、オビヌツズマブは約1000 mgの用量で投与される。いくつかの実施形態では、レナリドミドは、第6の28日間サイクル後の維持期中の各月の1～21日目のそれぞれに約10 mgの用量で経口投与され、オビヌツズマブは、第6の28日間サイクル後の維持期中の隔月の1日目に約1000 mgの用量で静脈内投与される。

【0190】

濾胞性リンパ腫（FL）の処置を必要とする複数のヒトにおける、濾胞性リンパ腫（FL）を処置する方法であって、誘導期中に、ヒトに、有効量の：（a）ポラツズマブベドチン；（b）レナリドミド；及び（c）オビヌツズマブを投与することを含む方法が本明細書において提供され、誘導期中に、ポラツズマブベドチンは約1.8 mg/kgの用量で投与され、レナリドミドは約20 mgの用量で投与され、オビヌツズマブは約1000 mgの用量で投与され、複数の患者のうちの少なくとも約50%、55%、60%、65%、70%、75%、又は80%（これらの値の間の任意の範囲（例えば、約61%～約67%、又は約78%など）を含む）が、誘導期（例えば、誘導期の終わりまで）の後に

、少なくともCRを達成する。いくつかの実施形態では、誘導期は、1回未満の完全な28日間サイクルを含む。いくつかの実施形態では、誘導期は、1～6回（例えば、1、2、3、4、5、又は6回のいずれか）の28日間サイクルを含む。いくつかの実施形態では、誘導期は、6回の28日間サイクルを含む。いくつかの実施形態では、誘導期中、第1回目の28日間サイクルにおいて、免疫複合体は、1日目に約1.8mg/kgの用量で静脈内投与され、レナリドミドは、1日目～21日目のそれぞれに約20mgの用量で経口投与され、オビヌツズマブは、1日目、8日目及び15日目のそれぞれに約1000mgの用量で静脈内投与され、第2、第3、第4、第5、及び第6回目のそれぞれの28日間サイクルにおいて、免疫複合体は、1日目に約1.8mg/kgの用量で静脈内投与され、レナリドミドは、1日目～21日目のそれぞれに約20mgの用量で経口投与され、オビヌツズマブは、1日目に約1000mgの用量で静脈内投与される。いくつかの実施形態では、誘導期の後に維持期が続き、維持期中に、レナリドミドは約10mgの用量で投与され、オビヌツズマブは約1000mgの用量で投与される。いくつかの実施形態では、レナリドミドは、第6の28日間サイクル後の維持期中の各月の1～21日目のそれぞれに約10mgの用量で経口投与され、オビヌツズマブは、第6の28日間サイクル後の維持期中の隔月の1日目に約1000mgの用量で静脈内投与される。いくつかの実施形態では、複数のヒトの少なくとも約60%、65%、70%、75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%又は95%（これらの値の間にある任意の範囲を含む）が、処置開始後（例えば、誘導期の開始後）に、少なくとも約12ヶ月間、これらの値の間の任意の範囲を含めて、無増悪生存期間（PFS）（例えば、本明細書の他の箇所に記載される基準による進行性疾患を実証しない）を達成する。

【0191】

いくつかの実施形態では、個体は、成体である。いくつかの実施形態では、個体は、FLに対する少なくとも1回（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10回、又はそれ以上のいずれか）の先行処置を受けたことがある。いくつかの実施形態では、個体は、FLに対する少なくとも1回の先行処置の後に再発した。いくつかの実施形態では、個体は、FLの少なくとも1回の先行処置に対して難治性であった。いくつかの実施形態では、個体は、FLに対するそれらの直近の治療の終了日から約6ヶ月以内にFLの進行又は再発を示した。いくつかの実施形態では、個体は、FLに対するそれらの直近の治療に対して応答を示さなかった。いくつかの実施形態では、FLに対する少なくとも1回の先行処置は、抗CD20モノクローナル抗体を含む化学免疫療法レジメンであった。いくつかの実施形態では、個体は、抗CD20剤（例えば、抗CD20抗体）を用いたFLの先行治療に対して難治性であった。いくつかの実施形態では、個体は、抗CD20剤（例えば、抗CD20抗体）を用いたFLの先行治療の約6ヶ月以内にFLの進行又は再発を示した。いくつかの実施形態では、個体は、抗CD20剤（例えば、抗CD20抗体）を用いたFLの先行治療に対して応答を示さなかった。いくつかの実施形態では、個体は、化学免疫療法による最初のFL処置の開始から24ヶ月以内に疾患の進行を有した。

【0192】

いくつかの実施形態では、個体は、組織学的に実証されたCD20陽性B細胞リンパ腫を有する。いくつかの実施形態では、個体は、¹⁸Fフルオロデオキシグルコース親和性（すなわち、FDG-avid）リンパ腫（すなわち、PET陽性又はPET-CT陽性リンパ腫）を有する。いくつかの実施形態では、個体は、少なくとも1つの二次元的に測定可能な病変（コンピュータ断層撮影（CT）スキャン又は磁気共鳴画像法（MRI）によるその最大寸法が>1.5cm）を有する。いくつかの実施形態では、個体は、0～2のEastern Cooperative Oncology Group（ECOG）パフォーマンススコア（PS）を有する。いくつかの実施形態では、個体は、0～1のECOGスコアを有する。いくつかの実施形態では、個体は、III又はIVのAnn Arborステージを有するFLを有する。いくつかの実施形態では、個体は、巨大腫瘤病変のFL（≧7cm）を有する。いくつかの実施形態では、個体は、3～5つの濾胞性リン

10

20

30

40

50

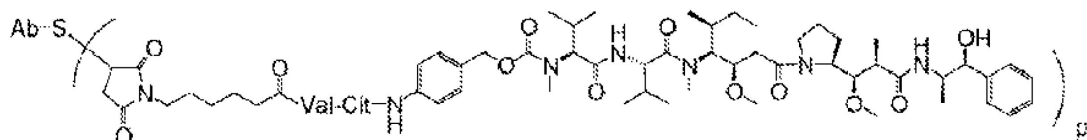
パ腫国際予後指数（FLIPI）リスク因子を有する。いくつかの実施形態では、個体は、1～2つのFLIPIリスク因子を有する。いくつかの実施形態において、個体は、骨髓浸潤を伴うFLを有する。

【 0 1 9 3 】

いくつかの実施形態では、FLは再発又は進行時にCD20陰性ではない。いくつかの実施形態では、個体は、中枢神経系リンパ腫又は軟膜浸潤を有しない。いくつかの実施形態では、個体は、グレード3bのFLを有していない。いくつかの実施形態では、個体は、以前に同種幹細胞移植（SCT）を受けていない。いくつかの実施形態では、個体は、免疫複合体、免疫調節剤及び抗CD20抗体による処置の開始前100日以内に自己SCTを受けていないか又は完了していない。いくつかの実施形態では、個体は、レナリドミドに対して難治性ではない。いくつかの実施形態では、個体は、レナリドミドに対する耐性の病歴又は<1年の奏効期間を有さない（すなわち、患者が以前のレナリドミド含有レジメンに対する応答を示した場合）。いくつかの実施形態では、個体は、免疫複合体、免疫調節剤及び抗CD20抗体による処置の開始前12ヶ月以内に、レナリドミド、フルダラビン又はアテムツズマブを受けていない。いくつかの実施形態では、個体は、免疫複合体、免疫調節剤及び抗CD20抗体による処置の開始前の12週間（例えば、3ヶ月）以内に、放射性免疫複合体を受けていない。いくつかの実施形態において、個体は、免疫複合体、免疫調節剤及び抗CD20抗体による処置の開始前の約4週間以内に、モノクローナル抗体又は抗体-薬物複合体療法を受けていない。いくつかの実施形態において、個体は、免疫複合体、免疫調節剤及び抗CD20抗体による処置の開始前の2週間以内に、放射線療法、化学療法、ホルモン療法又は標的化小分子療法を受けていない。いくつかの実施形態では、個体は、免疫複合体、免疫調節剤及び抗CD20抗体による処置の開始前の2週間以内に、全身免疫抑制薬（限定されないが、例えば、プレドニゾン、アザチオプリン、メトトレキサート、サリドマイド及び抗腫瘍壊死因子剤を含む）による処置を受けていない。いくつかの実施形態では、吸入コルチコステロイド及びミネラルコルチコイドによる処置は、免疫複合体、免疫調節剤及び抗CD20抗体による処置の開始前にリンパ腫症状の制御のために吸入コルチコステロイド及びミネラルコルチコイド処置が必要とされる場合、全身免疫抑制療法とはみなされない。いくつかの実施形態では、個体は、根底にあるリンパ腫に起因しない限り、不十分な血液学的機能を有さない。いくつかの実施形態では、個体は、グレード>1の末梢性ニューロパチーを有さない。いくつかの実施形態では、不十分な血液学的機能は、以下の1つ又は複数によって特徴付けられる。ヘモグロビン<9g/dL；絶対好中球数（ANC）< $1.5 \times 10^9 / L$ ；血小板数< $75 \times 10^9 / L$ 。いくつかの実施形態では、個体は、以下を有していない。（i）計算クレアチニークリアランス<50mL/分（Cockcroft-Gault式を使用）；（ii）アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）>2.5×正常値上限（ULN）；（iii）血清総ビリルビン>1.5×ULN（又はギルバート症候群患者では>3/ULN）；（iv）治療的抗凝固の非存在下での国際標準化比（INR）又はプロトロンビン時間（PT）>1.5/ULN；及び（v）ループスアンチコアグラントの非存在下における部分トロンボプラスチン時間（PTT）又は活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）>1.5×ULN（但し、（i）～（v）のうちの1つ以上が根底にあるリンパ腫によるものである場合を除く）。

【 0 1 9 4 】

以下の式を含む免疫複合体が提供され、



式中 A b は、（i）配列番号 21 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1 ；（i i）配列番

10

20

30

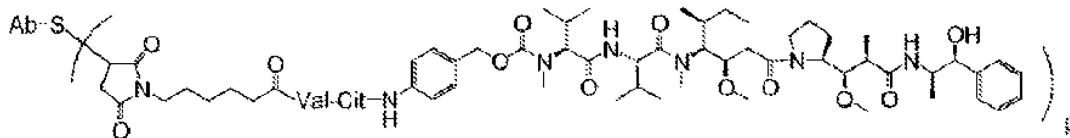
40

50

号 22 のアミノ酸配列を含む HVR-H2 ; (i i i) 配列番号 23 のアミノ酸配列を含む HVR-H3 ; (i v) 配列番号 24 のアミノ酸配列を含む HVR-L1 ; (v) 配列番号 25 のアミノ酸配列を含む HVR-L2 ; 及び (v i) 配列番号 26 のアミノ酸配列を含む HVR-L3 を含む抗 CD79b 抗体であって、p は 1 ~ 8 であり、濾胞性リンパ腫 (FL)、例えば再発性 / 難治性 FL の処置を必要とする個体 (例えばヒト個体) における、濾胞性リンパ腫 (FL)、例えば再発性 / 難治性 FL を処置する方法に使用するための免疫複合体であって、その方法は、有効量の免疫複合体、免疫調節剤及び抗 CD20 抗体 (例えば、オビヌツズマブ又はリツキシマブ) を個体に投与することを含み、ここで、個体は、免疫複合体、免疫調節薬 (例えばレナリドミド)、及び抗 CD20 抗体 (例えば、オビヌツズマブ又はリツキシマブ) による処置の間又は後に、少なくとも SD (例えば、少なくとも SD、少なくとも部分奏効 (PR)、又は完全奏効) の応答を達成する。いくつかの実施形態では、免疫複合体は、本明細書に記載の方法で使用するものである。いくつかの実施形態では、免疫複合体は、(i) 配列番号 19 のアミノ酸配列を含む VH 及び (i i) 配列番号 20 のアミノ酸配列を含む VL を含む抗 CD79b 抗体を含む。いくつかの実施形態では、免疫複合体は、ボラツズマブベドチンである。

【 0195 】

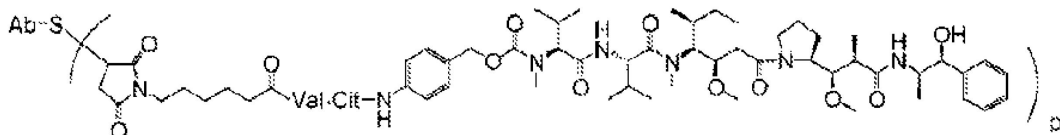
以下の式を含む免疫複合体の使用も提供され、



式中 Ab は、(i) 配列番号 21 のアミノ酸配列を含む HVR-H1 ; (i i) 配列番号 22 のアミノ酸配列を含む HVR-H2 ; (i i i) 配列番号 23 のアミノ酸配列を含む HVR-H3 ; (i v) 配列番号 24 のアミノ酸配列を含む HVR-L1 ; (v) 配列番号 25 のアミノ酸配列を含む HVR-L2 ; 及び (v i) 配列番号 26 のアミノ酸配列を含む HVR-L3 を含む抗 CD79b 抗体であって、p は 1 ~ 8 であり、濾胞性リンパ腫 (FL)、例えば再発性 / 難治性 FL の処置を必要とする個体 (例えばヒト個体) における、濾胞性リンパ腫 (FL)、例えば再発性 / 難治性 FL を処置するための医薬の製造における免疫複合体であって、その医薬は、免疫調節剤 (例えば、レナリドミド) 及び抗 CD20 抗体 (例えば、オビヌツズマブ又はリツキシマブ) との組合せで投与するため (例えば製剤化するため) のものであり、ここで、個体は、医薬、免疫調節薬 (例えばレナリドミド)、及び抗 CD20 抗体 (例えば、オビヌツズマブ又はリツキシマブ) による処置の間又は後に、少なくとも SD (例えば、少なくとも SD、少なくとも部分奏効 (PR)、又は完全奏効) の応答を達成する。いくつかの実施形態では、医薬 (すなわち、免疫複合体を含む医薬) は、本明細書に記載の方法で使用するものである。いくつかの実施形態では、免疫複合体は、(i) 配列番号 19 のアミノ酸配列を含む VH 及び (i i) 配列番号 20 のアミノ酸配列を含む VL を含む抗 CD79b 抗体を含む。いくつかの実施形態では、免疫複合体は、ボラツズマブベドチンである。

【 0196 】

以下の式を含む免疫複合体が提供され、

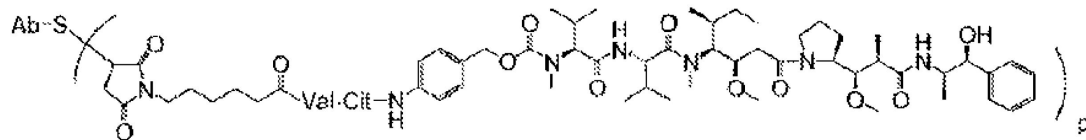


式中 Ab は、(i) 配列番号 19 のアミノ酸配列を含む VH 及び (i i) 配列番号 20 のアミノ酸配列を含む VL を含む抗 CD79b 抗体であり、p は 2 ~ 5 であり、濾胞性リ

ンパ腫（ＦＬ）、例えば再発性／難治性ＦＬの処置を必要とする個体（例えばヒト個体）における、濾胞性リンパ腫（ＦＬ）、例えば再発性／難治性ＦＬを処置する方法に使用するための免疫複合体であって、その方法は、有効量の（ａ）免疫複合体、（ｂ）レナリドミド、及び（ｃ）オビヌツズマブを個体に投与することを含み、免疫複合体は約１．４～約１．８ｍｇ／ｋｇの用量で投与され、レナリドミドは約１０ｍｇ～２０ｍｇの用量で投与され、オビヌツズマブは１０００ｍｇの用量で投与され、ここで、個体は、免疫複合体、免疫調節薬（例えばレナリドミド）、及び抗ＣＤ２０抗体（例えば、オビヌツズマブ）による処置の間又は後に、少なくともＳＤ（例えば、少なくともＳＤ、少なくとも部分奏効（ＰＲ）、又は完全奏効）の応答を達成する。いくつかの実施形態では、免疫複合体は、本明細書に記載の方法によって使用するためのものである。いくつかの実施形態では、 p は３～４である。いくつかの実施形態において、 p は、３．５である。いくつかの実施形態では、免疫複合体は、配列番号３６のアミノ酸配列を含む重鎖を含む抗ＣＤ７９ｂ抗体を含み、軽鎖は、配列番号３５のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、免疫複合体は、配列番号３７のアミノ酸配列を含む重鎖と、配列番号３５のアミノ酸配列を含む軽鎖とを含む抗ＣＤ７９抗体を含む。一部の実施形態では、免疫複合体は、配列番号３６のアミノ酸配列を含む重鎖と、配列番号３８のアミノ酸配列を含む軽鎖とを含む抗ＣＤ７９抗体を含む。いくつかの実施形態では、免疫複合体は、ポラツズマブベドチンである。

【０１９７】

以下の式を含む免疫複合体も提供され、



式中 $A b$ は、（ｉ）配列番号１９のアミノ酸配列を含む $V H$ 及び（ｉｉ）配列番号２０のアミノ酸配列を含む $V L$ を含む抗ＣＤ７９ｂ抗体であり、 p は２～５であり、濾胞性リンパ腫（ＦＬ）、例えば再発性／難治性ＦＬの処置を必要とする個体（例えばヒト個体）においてそれを処置するための医薬の製造での使用のための免疫複合体であって、その医薬は、レナリドミド及びオビヌツズマブとの組合せで投与するため（例えば製剤化するため）のものであり、ここで、医薬は、約１．４～約１．８ｍｇ／ｋｇの用量での免疫複合体の投与のため、レナリドミドは約１０ｍｇ～２０ｍｇの用量での投与のため、オビヌツズマブは１０００ｍｇの用量での投与のために製剤化され、ここで、個体は、医薬、免疫調節薬（例えばレナリドミド）、及び抗ＣＤ２０抗体（例えば、オビヌツズマブ）による処置の間又は後に、少なくともＳＤ（例えば、少なくともＳＤ、少なくとも部分奏効（ＰＲ）、又は完全奏効）の応答を達成する。いくつかの実施形態では、医薬（すなわち、免疫複合体を含む医薬）は、本明細書に記載の方法による使用のものである。いくつかの実施形態では、 p は３～４である。いくつかの実施形態において、 p は、３．５である。いくつかの実施形態では、免疫複合体は、配列番号３６のアミノ酸配列を含む重鎖を含む抗ＣＤ７９ｂ抗体を含み、軽鎖は、配列番号３５のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、免疫複合体は、配列番号３７のアミノ酸配列を含む重鎖と、配列番号３５のアミノ酸配列を含む軽鎖とを含む抗ＣＤ７９抗体を含む。一部の実施形態では、免疫複合体は、配列番号３６のアミノ酸配列を含む重鎖と、配列番号３８のアミノ酸配列を含む軽鎖とを含む抗ＣＤ７９抗体を含む。いくつかの実施形態では、免疫複合体は、ポラツズマブベドチンである。

【０１９８】

ＩＶ．抗ＣＤ７９ｂ抗体及び薬物／細胞傷害剤を含む免疫複合体（「抗ＣＤ７９ｂ免疫複合体」）

いくつかの実施形態では、抗ＣＤ７９ｂ免疫複合体は、癌細胞（濾胞性リンパ腫（ＦＬ）細胞など）を標的とする抗ＣＤ７９ｂ抗体（ $A b$ ）と、薬物部分（ D ）と、 $A b$ を D に

結合するリンカー部分（L）とを含む。いくつかの実施形態において、抗CD79b抗体は、リンカー部分（L）に、1つ以上のアミノ酸基（例えばリジン及び／又はシステイン）を介して結合される。いくつかの式では、 $Ab-(L-D)_p$ （式中、（a）Abは、癌細胞（例えば、FL細胞）の表面上のCD79bに結合する抗CD79b抗体であり；（b）Lはリンカーであり；（c）Dは細胞傷害剤であり；（d）pは1～8の範囲である。

【0199】

例示的な抗CD79b免疫複合体は、式Iを含む：

（I） $Ab-(L-D)_p$

式中、pは1～約20（例えば、1～15、1～10、1～8、2～5、又は3～4）である。いくつかの実施形態において、抗CD79b抗体に複合され得る薬物部分の数は、遊離システイン残基の数によって限定される。いくつかの実施形態において、遊離システイン残基は、本明細書の他のどこかに記載される方法によって抗体アミノ酸配列中に導入される。式Iの例示的な抗CD79b免疫複合体は、1、2、3又は4個の操作されたシステインアミノ酸（Lyons, R.ら（2012）*Methods in Enzymol.* 502: 123-138）を含む抗CD79b抗体を含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、1個以上の遊離システイン残基が、操作を使用することなく、抗CD79b抗体においてすでに存在しており、その場合、既存の遊離システイン残基を使用して、抗CD79b抗体を薬物／細胞傷害剤に複合してもよい。いくつかの実施形態において、抗CD79b抗体は、1個以上の遊離システイン残基を生成するために、抗体を薬物／細胞傷害剤に複合する前に還元条件に曝露される。

【0200】

A. 例示的なリンカー

「リンカー」（L）は、1つ以上の薬物部分（D）を抗CD79b抗体（Ab）に連結して式Iの抗CD79b免疫複合体を形成するために使用することができる二官能性又は多官能性部分である。いくつかの実施形態では、抗CD79b免疫複合体は、薬物及び抗CD79b抗体に共有結合するための反応性官能基を有するリンカーを使用して調製することができる。例えば、いくつかの実施形態において、抗CD79b抗体（Ab）のシステインチオールは、リンカーの反応性官能基又は薬物-リンカー中間体と結合を形成して、抗CD79b免疫複合体を作製することができる。

【0201】

一態様において、リンカーは、抗CD79b抗体上に存在する遊離システインと反応して共有結合を形成することが可能である官能性を有する。例示的な反応性官能基としては、例えばマレイミド、ハロアセトアミド、 α -ハロアセチル、コハク酸イミドエステル、4-ニトロフェニルエステル、ペンタフルオロフェニルエステル、テトラフルオロフェニルエステル等の活性化エステル、無水物、酸塩化物、塩化スルホニル、イソシアン酸塩、及びイソチオシアン酸塩が挙げられるが、これに限定されない。例えば、Klusmanら（2004年）、「*Bioconjugate Chemistry*」15（4）：765～773の766頁における複合方法、及びその中の実施例を参照されたい。

【0202】

いくつかの実施形態において、リンカーは、抗CD79b抗体上に存在する求電子基と反応することが可能である官能性を有する。例示的な求電子基としては、限定されないが、例えば、アルデヒド及びケトンカルボニル基が挙げられる。いくつかの実施形態において、リンカーの反応性官能基のヘテロ原子が、抗体上の求電子基と反応して抗体ユニットとの共有結合を形成することができる。例示的なそのような反応性官能基としては、例えばヒドラジン、オキシム、アミノ、ヒドラジン、チオセミカルバゾン、カルボン酸ヒドラジド、及びアリアルヒドラジドが挙げられるが、これらに限定されない。

【0203】

いくつかの実施形態において、リンカーは、1つ以上のリンカー成分を含む。例示的なリンカー構成成分としては、例えば6-マレイミドカプロイル（「MC」）、マレイミド

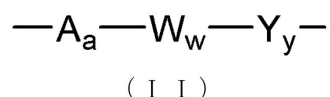
プロパノイル（「MP」）、バリンーシトルリン（「val-cit」又は「vc」）、アラニンーフェニルアラニン（「alaphé」）、p-アミノベンジルオキシカルボニル（「PAB」）、N-スクシンイミジル4-（2-ピリジルチオ）吉草酸（「SPP」）、及び4-（マレイミドメチル）シクロヘキサン-1カルボキシレート（「MCC」）が挙げられる。様々なリンカー構成成分が当技術分野で既知であり、このうちのいくつかは以下に記載される。

【0204】

いくつかの実施形態では、リンカーは、薬物の放出を促進する「切断可能なリンカー」である。非限定的な例示的な切断可能リンカーとしては、酸不安定性リンカー（例えば、ヒドラゾンを含む）、プロテアーゼ感受性（例えば、ペプチダーゼ感受性）リンカー、感光性リンカー、又はジスルフィド含有リンカー（Chariら、「Cancer Research」52：127～131頁（1992年）、米国特許第5208020号）が挙げられる。

【0205】

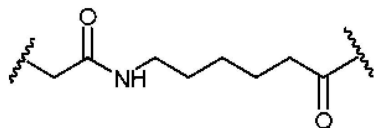
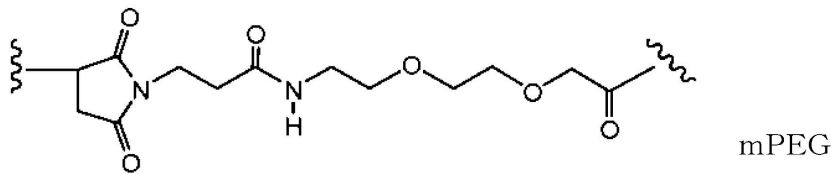
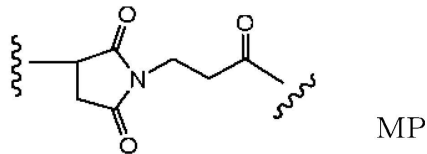
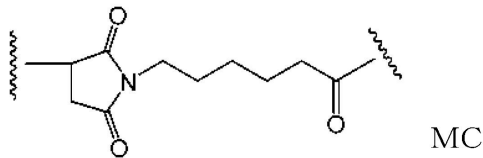
特定の実施形態において、リンカー（L）は下記式ⅠⅠ有する：



式中、Aは「ストレッチャユニット」であってaは0～1の整数であり；Wは「アミノ酸ユニット」であってwは0～12の整数であり；Yは「スペーサユニット」であってyは0、1、又は2であり；Ab、D、及びpは、式Ⅰについて上記のように定義される。そのようなリンカーの例示的な実施形態は、参照により本明細書に明確に組み込まれる米国特許第7,498,298号に記載されている。

【0206】

いくつかの実施形態において、リンカー成分は、抗体を別のリンカー成分又は薬物部分に連結する「ストレッチャユニット」を含む。非限定的な例示的なストレッチャユニットを以下に示す（ここで、波線は、抗体、薬物、又は追加のリンカー成分への共有結合部位を示す）：



【0207】

いくつかの実施形態では、リンカー成分は「アミノ酸ユニット」を含む。いくつかのこのような実施形態では、アミノ酸ユニットは、プロテアーゼによるリンカーの切断を可能にし、それにより、リソソーム酵素などの細胞内プロテアーゼへの曝露時に抗CD79b免疫複合体からの薬物／細胞傷害剤の放出を促進する（Doroninaら（2003）Nat. Biotechnol. 21:778-784）。例示的なアミノ酸ユニットとしては、ジペプチド、トリペプチド、テトラペプチド、及びペンタペプチドが挙げられるが、これらに限定されない。例示的なジペプチドとしては、バリンーシトルリン（vc又はval-cit）、アラニンーフェニルアラニン（af又はala-phe）、フェニルアラニンーリジン（fk又はphe-lys）、フェニルアラニンーホモリジン（phe-homolys）、及びN-メチルバリンーシトルリン（Me-val-cit）が挙げられるが、これらに限定されない。例示的なトリペプチドには、グリシンーバリンーシトルリン（gly-val-cit）及びグリシンーグリシンーグリシン（gly-gly-gly）が含まれるが、これらに限定されない。アミノ酸ユニットは、自然発生アミノ酸残基、及び／又は微量アミノ酸、及び／又はシトルリン等の非自然発生アミノ酸類似体を含んでもよい。アミノ酸ユニットは、特定の酵素、例えば、腫瘍関連プロテアーゼ、カテプシンB、C、及びD、又はプラスミンプロテアーゼによる酵素的切断のために設計して最適化することができる。

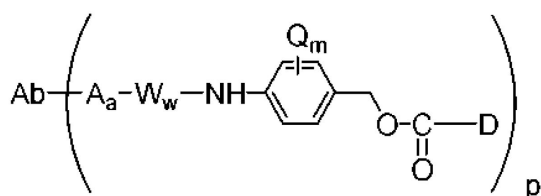
【0208】

いくつかの実施形態では、リンカー成分は、抗体を薬物部分に直接、又は、ストレッチャユニット及び／又はアミノ酸ユニットを介して連結する「スペーサ」ユニットを含む。スペーサユニットは、「自壊性」又は「非自壊性」であり得る。「非自壊性」スペーサユニットは、ADCの切断時にスペーサユニットの一部又は全部が薬物部分に結合したままであるものである。非自壊性スペーサユニットの例としては、グリシンスペーサユニット及びグリシンーグリシンスペーサユニットが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、腫瘍細胞関連プロテアーゼによるグリシンーグリシンスペーサユニ

ットを含有するADCの酵素的切断は、ADCの残りの部分からのグリシン-グリシン-薬物部分の放出をもたらす。いくつかのこのような実施形態において、グリシン-グリシン-薬物部分は、腫瘍細胞において加水分解工程に供され、したがって、グリシン-グリシン-スペーサユニットを薬物部分から切断する。

【0209】

「自壊性」スペーサユニットは、薬物部分の放出を可能にする。ある特定の実施形態において、リンカーのスペーサユニットは、p-アミノベンジルユニットを含む。いくつかのかかる実施形態において、p-アミノベンジルアルコールは、アミド結合を介してアミノ酸ユニットに結合し、カルバメート、メチルカルバメート、又はカーボネートが、ベンジルアルコールと薬物との間に作製される (Hamannら (2005) Expert Opin. Ther. Patents (2005) 15:1087-1103)。いくつかの実施形態において、スペーサユニットは、p-アミノベンジルオキシカルボニル (PAB) である。いくつかの実施形態では、抗CD79b免疫複合体は、以下の構造を含む自壊性リンカーを含む。



式中、Qは、-C₁-C₈アルキル、-O- (C₁-C₈アルキル)、-ハロゲン、-ニトロ又は-シノであり；mは0~4の範囲の整数であり；pは、1~約20の範囲である。いくつかの実施形態では、pは、1~10、1~7、1~5、又は1~4の範囲である。

【0210】

自壊性スペーサの他の例としては、PAB基に電子的に類似する芳香族化合物、例えば、2-アミノイミダゾール-5-メタノール誘導体 (米国特許第7,375,078号；Hayら (1999) Bioorg. Med. Chem. Lett. 9:2237) 及びオルト-又はパラ-アミノベンジルアセタールが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、置換及び非置換4-アミノ酪酸アミド (Rodriguesら (1995) Chemistry Biology 2:223)、適切に置換されたビスクロ[2.2.1]及びビスクロ[2.2.2]環系 (Stormら (1972) J. Amer. Chem. Soc. 94:5815) 及び2-アミノフェニルプロピオン酸アミド (Amsberryら (1990) J. Org. Chem. 55:5867) などの、アミド結合加水分解時に環化を受けるスペーサを使用することができる。グリシン残基のα-炭素への薬物の結合は、ADCにおいて有用であり得る自壊性スペーサの別の例である (Kingsburyら (1984) J. Med. Chem. 27:1447)。

【0211】

いくつかの実施形態では、リンカーLは、分岐した多官能性リンカー部分を介した抗体への1種よりも多くの薬物部分の共有結合のための樹状タイプのリンカーであり得る (Sunら (2002) Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 12:2213-2215；Sunら (2003) Bioorganic & Medicinal Chemistry 11:1761-1768)。樹状リンカーは、抗体に対する薬物のモル比、すなわち負荷を増加させることができ、これはADCの効力に関連する。したがって、抗体がただ1つの反応性システインチオール基を有する場合、多数の薬物部分が樹状リンカーを介して結合され得る。

【0212】

非限定的な例示的リンカーを、式III、IV、Vの抗CD79免疫複合体の文脈において以下に示す：

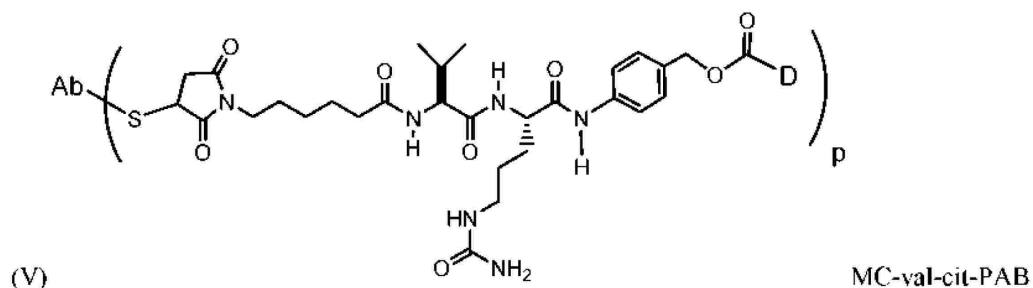
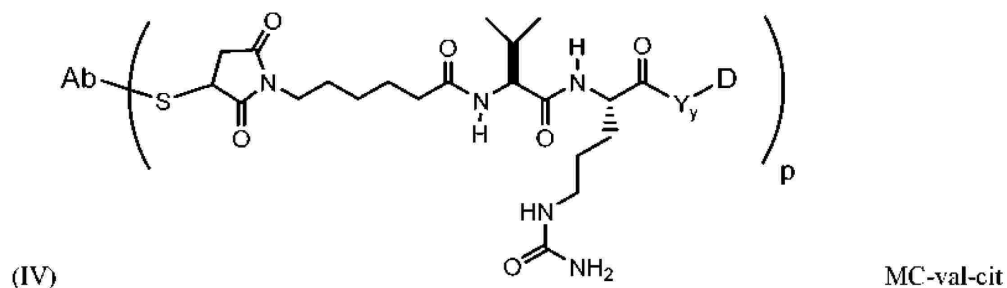
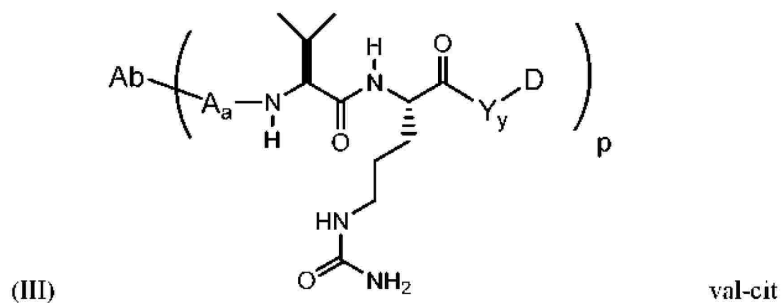
10

20

30

40

50



式中、(A b)は抗C D 7 9 b抗体であり、(D)は薬物／細胞傷害剤であり、「V a l - C i t」はバリン-シトルリンジペプチドであり、M Cは6-マレイミドカプロイルであり、P A Bはp-アミノベンジルオキシカルボニルであり、pは1～約20（例えば、1～15、1～10、1～8、2～5、又は3～4）である。

【0213】

いくつかの実施形態では、抗C D 7 9 b免疫複合体は、以下の式V I～Vのいずれか1つの構造を含む：

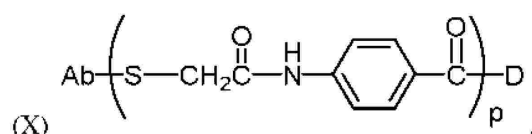
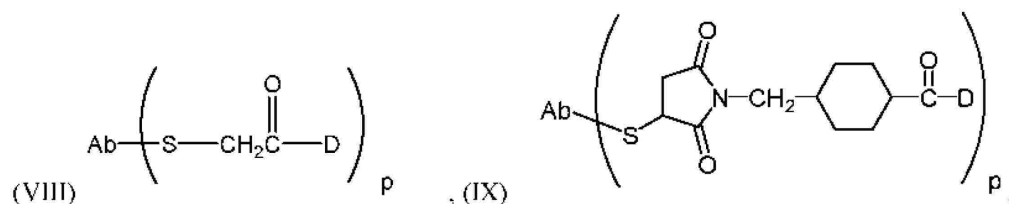
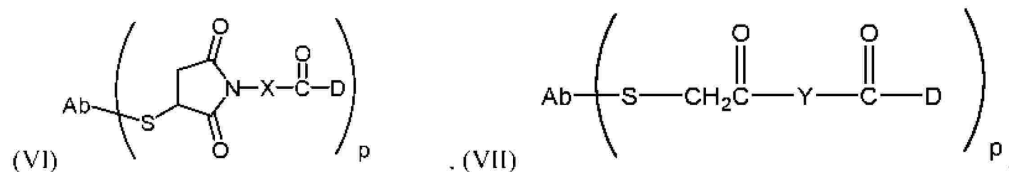
10

20

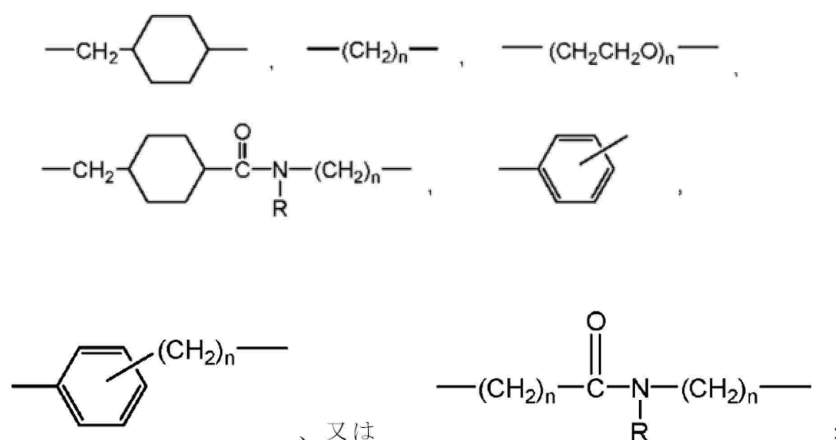
30

40

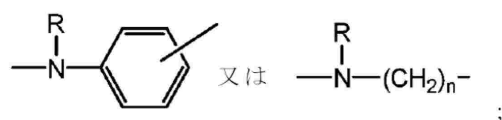
50



式中 X は、



Y は、



各 R は、独立して、H 又は C₁ - C₆ アルキルであり、n は 1 ~ 12 である。

【0214】

典型的には、ペプチド型のリンカーは、2つ以上のアミノ酸及び／又はペプチド断片間にペプチド結合を形成することによって調製され得る。このようなペプチド結合は、例えば、液相合成法により調製することができる（例えば、E. Schroeder and K. Luebke (1965)、「The Peptides」、第1巻、第76-136頁、Academic Press）。

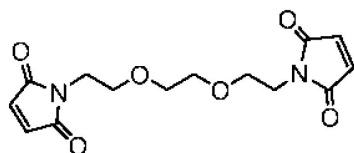
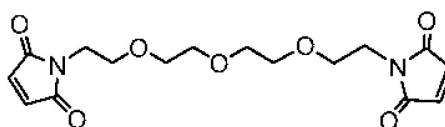
【0215】

いくつかの実施形態では、リンカーは、溶解度及び／又は反応性を調節する基で置換されている。非限定的な例として、スルホネート（-SO₃⁻）又はアンモニウムなどの荷電置換基は、抗CD79b免疫コンジュゲートを調製するために使用される合成経路に応じて、リンカー試薬の水溶性を増加させ、リンカー試薬と抗体及び／又は薬物部分とのカップリング反応を促進し得るか、又はAb-L（抗CD79b抗体-リンカー中間体）と

D、又はD-L（薬物／細胞傷害剤－リンカー中間体）とAbとのカップリング反応を促進し得る。いくつかの実施形態では、リンカーの一部が抗体にカップリングされ、リンカーの一部が薬物にカップリングされ、次いで、抗CD79Ab－（リンカー部分）^aが薬物／細胞傷害剤－（リンカー部分）^bにカップリングされて、式Iの抗CD79b免疫複合体を形成する。いくつかのこのような実施形態では、抗CD79b抗体は、2つ以上の薬物／細胞傷害剤が式Iの抗CD79b免疫複合体中の抗CD79b抗体にカップリングされるように、2つ以上の（リンカー部分）^a置換基を含む。

【0216】

本明細書で提供される抗CD79b免疫複合体は、以下のリンカー試薬で調製された抗CD79b免疫複合体を明確に企図するが、これらに限定されない：ビス－マレイミドトリオキシエチレングリコール（BMPEO）、N－（β－マレイミドプロピルオキシ）－N－ヒドロキシスクシンイミドエステル（BMPS）、N－（ε－マレイミドカプロイルオキシ）スクシンイミドエステル（EMCS）、N－[γ－マレイミドブチリルオキシ]スクシンイミドエステル（GMB S）、1，6－ヘキサン－ビス－ビニルスルホン（HBVS）、スクシンイミジル4－（N－マレイミドメチル）シクロヘキサン－1－カルボキシ－（6－アミドカプロエート）（LC－SMCC）、m－マレイミドベンゾイル－N－ヒドロキシスクシンイミドエステル（MBS）、4－（4－N－マレイミドフェニル）酪酸ヒドラジド（MPBH）、スクシンイミジル3－（プロモアセトアミド）プロピオネート（SBAP）、スクシンイミジルヨードアセテート（SIA）、スクシンイミジル（4－ヨードアセチル）アミノベンゾエート（SIAB）、N－スクシンイミジル－3－（2－ピリジルジチオ）プロピオネート（SPDP）、N－スクシンイミジル－4－（2－ピリジルチオ）ペンタノエート（SPP）、スクシンイミジル4－（N－マレイミドメチル）シクロヘキサン－1－カルボキシレート（SMCC）、スクシンイミジル4－（p－マレイミドフェニル）ブチレート（SMPB）、スクシンイミジル6－[（β－マレイミドプロピオンアミド）ヘキサノエート]（SMPH）、イミノチオラン（IT）、スルホ－EMCS、スルホ－GMB S、スルホ－KMUS、スルホ－MBS、スルホ－SIAB、スルホ－SMCC、及びスルホ－SMPB、及びスクシンイミジル－（4－ビニルスルホン）安息香酸塩（SVSB）、及びビス－マレイミド試薬を含む：ジチオビスマレイミドエタン（DTME）、1，4－ビスマレイミドブタン（BMB）、1，4ビスマレイミドイル－2，3－ジヒドロキシブタン（BMDB）、ビスマレイミドヘキサン（BMH）、ビスマレイミドエタン（BMOE）、BM（PEG）₂（以下に表示）、及びBM（PEG）₃（以下に表示）；イミドエステルの二官能性誘導体（ジメチルアジピミデートHClなど）、活性エステル（ジスクシンイミジルスベレートなど）、アルデヒド（グルタルアルデヒドなど）、ビスアジド化合物（ビス（p－アジドベンゾイル）ヘキサンジアミンなど）、ビスアゾニウム誘導体（ビス－（p－アゾニウムベンゾイル）－エチレンジアミンなど）、ジイソシアネート（トルエン2，6－ジイソシアネートなど）、及びビス活性フッ素化合物（1，5－ジフルオロ－2，4－ジニトロベンゼンなど）。いくつかの実施形態では、ビスマレイミド試薬は、抗体中のシステインのチオール基のチオール含有薬物部分、リンカー又はリンカー－薬物中間体への結合を可能にする。チオール基と反応性である他の官能基には、ヨードアセトアミド、プロモアセトアミド、ビニルピリジン、ジスルフィド、ピリジルジスルフィド、イソシアネート、及びイソチオシアネートが含まれるが、これらに限定されない。

BM(PEG)₂BM(PEG)₃

10

20

30

40

50

【0217】

特定の有用なリンカー試薬は、Pierce Biotechnology, Inc. (イリノイ州ロックフォード)、Molecular Biosciences Inc. (ボルダー、コロラド州)などの様々な商業的供給源から得ることができるか、又は当技術分野に記載される手順に従って合成することができる。例えば、Tokira (2002) J. Org. Chem. 67:1866-1872; Dubowchik (1997) Tetrahedron Letters, 38:5257-60; Walker, M. A. (1995) J. Org. Chem. 60:5352-5355; Frisch (1996) Bioconjugate Chem. 7:180-186; 米国特許第6214345号; 国際公開第02/088172号; 米国特許出願公開第2003130189号; 米国特許出願公開第2003096743号; 国際公開第03/026577号; 国際公開第03/043583号; 国際公開第04/032828号。

10

【0218】

炭素14標識1-イソチオシアナトベンジル-3-メチルジエチレントリアミンペンタ酢酸 (MX-DTPA) は、抗体にラジヌクレオチドを共役させるための例示的なキレート剤である。例えば、国際公開第94/11026号を参照されたい。

【0219】

B. 抗CD79b抗体

いくつかの実施形態において、免疫複合体 (例えば、抗CD79b免疫複合体) は、(a) 配列番号21のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b) 配列番号22のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c) 配列番号23のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d) 配列番号24のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e) 配列番号25のアミノ酸配列を含むHVR-L2、及び(f) 配列番号26のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される、少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、又は6つのHVRを含む、抗CD79b抗体を含む。いくつかのこのような実施形態では、免疫複合体は、以下の少なくとも1つを含む抗CD79b抗体を含む: (i) 配列番号23のアミノ酸配列を含むHVR-H3、及び/又は(ii) 配列番号24のアミノ酸配列を含むHVR-L1いくつかの実施形態では、免疫複合体は、以下の少なくとも1つを含む抗CD79b抗体を含む: (i) 配列番号23のアミノ酸配列を含むHVR-H3、及び/又は(ii) 配列番号24のアミノ酸配列を含むHVR-L1いくつかの実施形態では、免疫複合体は、(a) 配列番号21のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b) 配列番号22のアミノ酸配列を含むHVR-H2、及び(c) 配列番号23のアミノ酸配列を含むHVR-H3から選択される、少なくとも1つ、少なくとも2つ、又は3つ全てのVH HVR配列を含む抗CD79b抗体を含む。いくつかの実施形態では、免疫複合体は、配列番号23のアミノ酸配列を含むHVR-H3を含む抗CD79b抗体を含む。いくつかの実施形態では、免疫複合体は、配列番号23のアミノ酸配列を含むHVR-H3及び配列番号26のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む抗CD79b抗体を含む。いくつかの実施形態では、免疫複合体は、配列番号23のアミノ酸配列を含むHVR-H3、配列番号26のアミノ酸配列を含むHVR-L3、及び配列番号22のアミノ酸配列を含むHVR-H2を含む抗CD79b抗体を含む。いくつかの実施形態では、免疫複合体は、(a) 配列番号21のアミノ酸配列を含むHVR-H1; (b) 配列番号22のアミノ酸配列を含むHVR-H2; 及び(c) 配列番号23のアミノ酸配列を含むHVR-H3を含む抗CD79b抗体を含む。

20

30

40

【0220】

いくつかの実施形態では、免疫複合体は、(a) 配列番号24のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(b) 配列番号25のアミノ酸配列を含むHVR-L2、及び(c) 配列番号26のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される、少なくとも1つ、少なくとも2つ、又は3つ全てのVL HVR配列を含む抗CD79b抗体を含む。いくつかの実施形態では、免疫複合体は、(a) 配列番号24のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(b) 配列番号25のアミノ酸配列を含むHVR-L2、及び(c) 配列番号26のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される、少なくとも1つ、少なくとも2つ、又は3つ全

50

てのVL HVR配列を含む抗CD79b抗体を含む。いくつかの実施形態において、免疫複合体は、(a) 配列番号24のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(b) 配列番号25のアミノ酸配列を含むHVR-L2、及び(c) 配列番号26のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む。いくつかの実施形態では、免疫複合体は、配列番号24のアミノ酸配列を含むHVR-L1を含む抗CD79b抗体を含む。いくつかの実施形態では、免疫複合体は、(a) 配列番号24のアミノ酸配列を含むHVR-L1；(b) 配列番号25のアミノ酸配列を含むHVR-L2；及び(c) 配列番号26のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む抗CD79b抗体を含む。

【0221】

いくつかの実施形態では、免疫複合体は、(a) (i) 配列番号21のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(ii) 配列番号22のアミノ酸配列を含むHVR-H2、及び(iii) 配列番号23から選択されるアミノ酸配列を含むHVR-H3から選択される、少なくとも一個、少なくとも二個、又は三個全てのVH HVR配列を含むVHドメインと、(b) (i) 配列番号24のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(ii) 配列番号25のアミノ酸配列を含むHVR-L2、及び(iii) 配列番号26のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される、少なくとも一個、少なくとも二個、又は三個全てのVL HVR配列を含むVLドメインとを含む抗CD79b抗体を含む。いくつかの実施形態では、免疫複合体は、以下の少なくとも1つを含む抗CD79b抗体を含む：(i) 配列番号23のアミノ酸配列を含むHVR-H3、及び／又は(ii) 配列番号24のアミノ酸配列を含むHVR-L1。

【0222】

いくつかの実施形態では、免疫複合体は、(a) 配列番号21のアミノ酸配列を含むHVR-H1と、(b) 配列番号22のアミノ酸配列を含むHVR-H2と、(c) 配列番号23のアミノ酸配列を含むHVR-H3と、(d) 配列番号24のアミノ酸配列を含むHVR-L1と、(e) 配列番号25のアミノ酸配列を含むHVR-L2と、(f) 配列番号26のアミノ酸配列を含むHVR-L3とを含む抗CD79bを含む。いくつかの実施形態では、免疫複合体は、以下の少なくとも1つを含む：配列番号23のアミノ酸配列を含むHVR-H3、及び／又は、配列番号24のアミノ酸配列を含むHVR-L1。いくつかの実施形態では、免疫複合体は、(a) 配列番号21のアミノ酸配列を含むHVR-H1と、(b) 配列番号22のアミノ酸配列を含むHVR-H2と、(c) 配列番号23のアミノ酸配列を含むHVR-H3と、(d) 配列番号24のアミノ酸配列を含むHVR-L1と、(e) 配列番号25のアミノ酸配列を含むHVR-L2と、(f) 配列番号26のアミノ酸配列を含むHVR-L3とを含む抗CD79bを含む。

【0223】

いくつかの実施形態では、抗CD79b免疫複合体は、ヒト化抗CD79b抗体を含む。いくつかの実施形態では、抗CD79b抗体は、本明細書に提供される実施形態のいずれかのHVRを含み、ヒトアクセプターフレームワーク、例えばヒト免疫グロブリンフレームワーク又はヒトコンセンサスフレームワークをさらに含む。いくつかの実施形態では、ヒトアクセプターフレームワークは、ヒトVLカップ1(VL_{K1})フレームワーク及び／又はVHフレームワークVH₁₁₁である。いくつかの実施形態において、ヒト化抗CD79b抗体は、(a) 配列番号21のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b) 配列番号22のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c) 配列番号23のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d) 配列番号24のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e) 配列番号25のアミノ酸配列を含むHVR-L2、及び(f) 配列番号26のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む。いくつかの実施形態において、ヒト化抗CD79b抗体は、(a) 配列番号21のアミノ酸配列を含むHVR-H1、(b) 配列番号22のアミノ酸配列を含むHVR-H2、(c) 配列番号23のアミノ酸配列を含むHVR-H3、(d) 配列番号24のアミノ酸配列を含むHVR-L1、(e) 配列番号25のアミノ酸配列を含むHVR-L2、及び(f) 配列番号26のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む。

【0224】

いくつかの実施形態では、免疫複合体（例えば、抗CD79b免疫複合体）は、配列番号19のアミノ酸配列と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又は100%の配列同一性を有する重鎖可変ドメイン（VH）配列を含む抗CD79抗体を含む。いくつかの実施形態では、配列番号19のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性を有するVH配列は、参照配列と比べて、置換（例えば、保存的置換）、挿入、又は欠失を含有するが、その配列を含む抗CD79b免疫複合体は、CD79bに結合する能力を保持する。いくつかの実施形態では、配列番号19において合計で1～10個のアミノ酸が置換、挿入、及び／又は欠失している。いくつかの実施形態では、配列番号19において合計で1～5個のアミノ酸が置換、挿入、及び／又は欠失している。いくつかの実施形態では、置換、挿入、又は欠失は、HVRの外側の領域内で（すなわち、FR内で）生じる。いくつかの実施形態では、免疫複合体（例えば、抗CD79b免疫複合体）は、配列の翻訳後修飾を含む、配列番号19のVH配列を含む。いくつかの実施形態では、VHは、以下から選択される1、2又は3つのHVRを含む：（a）配列番号21のアミノ酸配列を含むHVR-H1、（b）配列番号22のアミノ酸配列を含むHVR-H2、及び（c）配列番号17又は配列番号23のアミノ酸配列を含むHVR-H3。

【0225】

いくつかの実施形態では、免疫複合体（例えば、抗CD79b免疫複合体）は、配列番号20のアミノ酸配列と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又は100%の配列同一性を有する軽鎖可変ドメイン（VL）を含む抗CD79b抗体を含む。特定の実施形態では、配列番号20のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性を有するVL配列は、参照配列と比べて、置換（例えば、保存的置換）、挿入、又は欠失を含有するが、その配列を含む抗CD79b免疫複合体は、CD79bに結合する能力を保持する。特定の実施形態において、配列番号20において合計で1～10個のアミノ酸が置換、挿入、及び／又は欠失している。特定の実施形態において、配列番号20において合計で1～5個のアミノ酸が置換、挿入、及び／又は欠失している。ある特定の実施形態では、置換、挿入、又は欠失は、HVRの外側の領域で（すなわち、FR内で）生じる。いくつかの実施形態では、抗CD79b免疫複合体は、配列の翻訳後修飾を含む、配列番号20のVL配列を含む抗CD79b抗体を含む。いくつかの実施形態では、VLは、（a）配列番号24のアミノ酸配列を含むHVR-L1；（b）配列番号25のアミノ酸配列を含むHVR-L2；及び（c）配列番号26のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される一、二又は三個のHVRを含む。いくつかの実施形態では、VLは、（a）配列番号24のアミノ酸配列を含むHVR-L1；（b）配列番号25のアミノ酸配列を含むHVR-L2；及び（c）配列番号26のアミノ酸配列を含むHVR-L3から選択される一、二又は三個のHVRを含む。

【0226】

いくつかの実施形態では、免疫複合体（例えば、抗CD79b免疫複合体）は、本明細書中に提供した実施形態のいずれかのようなVH及び本明細書中に提供した実施形態のいずれかのようなVLを含む抗CD79b抗体を含む。いくつかの実施形態では、免疫複合体は、配列の翻訳後修飾を含む、それぞれ配列番号19及び配列番号20のVH及びVL配列を含む抗CD79b抗体を含む。

【0227】

いくつかの実施形態では、免疫複合体（例えば、抗CD79b免疫複合体）は、本明細書中に記載の抗CD79b抗体と同じエпитープに結合する抗CD79b抗体を含む。例えば、いくつかの実施形態では、免疫複合体（例えば、抗CD79b免疫複合体）は、配列番号19のVH配列及び配列番号20のVL配列を含む抗CD79b抗体と同じエпитープに結合する抗CD79b抗体を含む。

【0228】

いくつかの実施形態では、免疫複合体は、モノクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体又はヒト抗体である抗CD79b抗体を含む。いくつかの実施形態では、免疫複合体は、本明細書中に記載の抗CD79b抗体の抗原結合断片、例えば、Fv、Fab、Fab'、scFv、ダイアボディ又はF(ab')₂断片を含む。いくつかの実施形態では、免疫複合体は、実質的に完全長の抗CD79b抗体、例えば、IgG1抗体又は本明細書の他の箇所に記載される他の抗体クラス若しくはアイソタイプを含む。

【0229】

いくつかの実施形態では、免疫複合体は、配列番号36のアミノ酸配列を含む重鎖を含む抗CD79b抗体を含み、軽鎖は、配列番号35のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、免疫複合体は、配列番号37のアミノ酸配列を含む重鎖と、配列番号35のアミノ酸配列を含む軽鎖とを含む抗CD79b抗体を含む。一部の実施形態では、免疫複合体は、配列番号36のアミノ酸配列を含む重鎖と、配列番号38のアミノ酸配列を含む軽鎖とを含む抗CD79b抗体を含む。

【0230】

いくつかの実施形態では、免疫複合体は、WHO Drug Information, Vol. 26, No. 4, 2012 (Proposed INN: List 108)に記載のポラツズマブベドチンであり、その全体が参照により本明細書に明確に組み込まれる。WHO Drug Information, Vol. 26, No. 4, 2012に示されるように、ポラツズマブベドチンは以下の構造を有する：免疫グロブリンG1-カッパオーリスタチンE複合体、抗[ホモサピエンスCD79B（免疫グロブリン関連CD79β）]、オーリスタチンEに複合したヒト化モノクローナル抗体；ガンマ1重鎖（1-447）[ヒト化VH（Homo sapiensIGHV3-66*01（79.60%）-（IGHD）-IGHJ4*01）[8.8.13]（1-120）-ホモサピエンスIGHG1*03（CH1R120>K（214）（121-218））、ヒンジ（219-233）、CH2（234-343）、CH3（344-448）、CHS（449-450））（121-450）]、（220-218'）-二硫化物（複合していない場合）とκ軽鎖（1'-218'）[ヒト化V-KAPPA（ホモサピエンスIGKV1-39*01（80.00%）-IGKJ1*01）[11.3.9]（1'-112'）-ホモサピエンスIGKC*01（113'-218'）]；二量体（226-226''：229-229''）-ビスジスルフィド；切断可能なマレイミドカプロイル-バリル-シトルリニル-p-アミノベンジルカルバメート（mc-val-cit-PABC）リンカーを介して、平均3〜4個のシステイニルをモノメチルオーリスタチンE（MMAE）に複合される；ポラツズマブの重鎖は以下の配列を有する：

```
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYTFS SYWIEWVRQA PGKGLEWIGE 50
ILPGGGDTNY NEIFKGRATF SADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCTRRV 100
IRLDYWGGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF 150
PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYIC 200
NVNHKPSNTK VDKKVEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT 250
LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY 300
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT 350
LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS 400
DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK 447（配列番号56）；
```

ポラツズマブの軽鎖は、以下の配列を有する。

```
DIQLTQSPSS LSASVGDRVIT ICKASQSVY YEGDSFLNWF YQKPGKAPKL 50
LIYAASNLES GVPSRFSGSG SGTDFTLTIS SLQPEDFATY YCQQSNEDPL 100
TFGQGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTVASVVCLL NNFYYPREAKV 150
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV 200
THQGLSSPVT KSFNRGEC 218（配列番号35）；
```

ジスルフィド架橋位置は、

H 22-96 144-200 261-321 367-425の間

22' '-96' ' 147' '-203' ' 261' '-321' ' 367' '-425' ' ,

L 23' '-92' ' 138' '-198

23' ' '-92' ' ' 138' ' ' -198' ' ' の間

H-L* 220-218' 220' ' -218' ' ' の間

H-H* 226-226' ' 229-229' ' ' の間

* 2つ又は3つの鎖間ジスルフィド架橋が存在せず、抗体はそれぞれチオエーテル結合を介して平均3～4個の薬物リンカーにコンジュゲートされている；

N-グリコシル化部位は、H CH₂ N 8 4 . 4 : 2 9 7 , 2 9 7 ' ' であるが、炭水化物を欠く；

他の翻訳後修飾は、H鎖C末端リジンを欠く。

【0231】

C. 薬物／細胞傷害剤

抗CD79免疫複合体は、1つ又は複数の薬物／細胞傷害剤、例えば化学療法剤又は薬物、成長阻害剤、毒素（例えば、タンパク質毒素、細菌、真菌、植物若しくは動物起源の酵素的に活性な毒素、又はその断片）、又は放射性同位体（すなわち、放射複合体）に複合した抗CD79b抗体（例えば、本明細書に記載の抗CD79b抗体）を含む。そのような免疫複合体は、強力な細胞傷害性薬物を抗原発現癌細胞（腫瘍細胞など）に標的化することによって抗体と細胞傷害性薬物の両方の特性を組合せ（Teicher, B. A. (2009) Current Cancer Drug Targets 9:982-1004）、それにより、有効性を最大化し、オフターゲット毒性を最小化することによって治療指数を増強する標的化化学療法分子である（Carter, P. J. and Senter P. D. (2008) The Cancer Jour. 14 (3):154-169; Chari, R. V. (2008) Acc. Chem. Res. 41:98-107。すなわち、抗CD79免疫複合体は、有効用量の薬物を癌性細胞／組織に選択的に送達し、それにより、治療指数（「治療域」）を増加させながら、より大きな選択性、すなわち、より低い有効用量が達成され得る（Polakis P. (2005) Current Opinion in Pharmacology 5:382-387）。

【0232】

本明細書で提供される方法で使用される抗CD79免疫複合体には、抗癌活性を有するものが含まれる。いくつかの実施形態では、抗CD79免疫複合体は、薬物部分に複合された、すなわち共有結合した抗CD79b抗体を含む。いくつかの実施形態では、抗CD79b抗体は、リンカーを介して薬物部分に共有結合している。抗CD79免疫複合体の薬物部分（D）は、細胞傷害作用又は細胞増殖抑制作用を有する任意の化合物、部分又は基を含み得る。薬物部分は、チューブリン結合、DNA結合又はインターカレーション、並びにRNAポリメラーゼ、タンパク質合成、及び／又はトポイソメラーゼの阻害を含むが、これらに限定されない機序によって、それらの細胞傷害性効果及び細胞静止効果を付与し得る。例示的な薬物部分には、メイタンシノイド、ドラスタチン、オーリスタチン、カリケマイシン、アントラサイクリン、デュオカルマイシン、ピンカアルカロイド、タキサン、トリコテセン、CC1065、カンプトテシン、エリナフィド、並びに細胞傷害活性を有するそれらの立体異性体、イソスター（isosteres）、類似体、及び誘導体が含まれるが、これらに限定されない。

【0233】

(i) メイタンシン及びメイタンシノイド

いくつかの実施形態では、抗CD79b免疫複合体は、1つ以上のメイタンシノイド分子に複合した抗CD79b抗体を含む。メイタンシノイドは、メイタンシンの誘導体であり、チューブリン重合を阻害することによって作用する有糸分裂阻害剤である。メイタンシンは、東アフリカの低木メイテヌス・セラタから最初に単離された（米国特許第3896111号）。続いて、特定の微生物がメイタンシノイド、例えばメイタンシノール及びC-3メイタンシノールエステルも産生することが発見された（米国特許第4,151,

10

20

30

40

50

042号)。合成メイタンシノイドは、例えば、米国特許第4,137,230号；同第4,248,870号；同第4,256,746号；同第4,260,608号；同第4,265,814号；同第4,294,757号；同第4,307,016号；同第4,308,268号；同第4,308,269号；同第4,309,428号；同第4,313,946号；同第4,315,929号；同第4,317,821号；同第4,322,348号；同第4,331,598号；同第4,361,650号；同第4,364,866号；同第4,424,219号；同第4,450,254号；同第4,362,663号；及び同第4,371,533号に開示されている。

【0234】

メイタンシノイド薬物部分は、抗体-薬物複合体中の魅力的な薬物部分であり、その理由は以下の通りである。(i)発酵若しくは化学修飾、又は発酵生成物の誘導体化により比較的調製しやすく、(ii)非ジスルフィドリンカーによる抗体への複合に好適な官能基での誘導体化に対応可能であり、(iii)血漿中で安定しており、かつ(iv)様々な腫瘍細胞株に対して有効であるためである。

【0235】

メイタンシノイド薬物部分としての使用に好適な特定のメイタンシノイドは、当技術分野において既知であり、既知の方法に従って天然源から単離され得るか、又は遺伝子操作技術を使用して産生され得る(例えば、Yuら(2002)PNAS 99:7968-7973を参照)。メイタンシノイドはまた、既知の方法に従って合成的にも調製され得る。

【0236】

例示的なメイタンシノイド薬物部分としては、限定されないが、以下のような修飾芳香環を有するものが挙げられる。C-19-デクロロ(米国特許第4256746号)(例えば、アンサミトシンP2の水素化リチウムアルミニウム還元によって調製される)；C-20-ヒドロキシ(又はC-20-デメチル)+/-C-19デクロロ(米国特許第4361650号及び同第4307016号)(例えば、ストレプトマイセス属若しくはアクチノマイセス属を使用した脱メチル化又はLAHを使用した脱塩素によって調製される)；及びC-20-デメトキシ、C-20-アシルオキシ(-OCOR)、+/-デクロロ(米国特許第4,294,757号)(例えば、塩化アシルを使用したアシル化によって調製される)、並びに芳香環の他の位置に修飾を有するもの。

【0237】

例示的なメイタンシノイド薬物部分には、C-9-SH(米国特許第4424219号)(例えば、メイタンシノールとH₂S又はP₂S₅との反応によって調製される)；C-14-アルコキシメチル(デメトキシ/CH₂OR)(米国特許第4331598号)；C-14-ヒドロキシメチル又はアシルオキシメチル(CH₂OH又はCH₂OAc)(米国特許第4450254号)(例えば、Nocardiaから調製される)；C-15-ヒドロキシ/アシルオキシ(米国特許第4364866号)(例えば、ストレプトマイセス属(*Streptomyces*)によるメイタンシノールの変換によって調製される)；C-15-メトキシ(米国特許第4313946号及び4315929号)(例えば、Trewia nudifloraから単離される)；C-18-N-デメチル(米国特許第4362663号及び同第4322348号)(例えば、ストレプトマイセス属(*Streptomyces*)によるメイタンシノールの脱メチル化によって調製される)；4,5-デオキシ(米国特許第4371533号)(例えば、メイタンシノールの三塩化チタン/LAH還元によって調製される)などの修飾を有するものも含まれる。

【0238】

メイタンシノイド化合物上の多くの位置は、結合位置として有用である。例えば、エステル結合が従来のカップリング技法を使用したヒドロキシル基との反応によって形成され得る。いくつかの実施形態において、この反応は、ヒドロキシル基を有するC-3位、ヒドロキシメチルで修飾されたC-14位、ヒドロキシル基で修飾されたC-15位、及びヒドロキシル基を有するC-20位で生じ得る。いくつかの実施形態において、結合は、

10

20

30

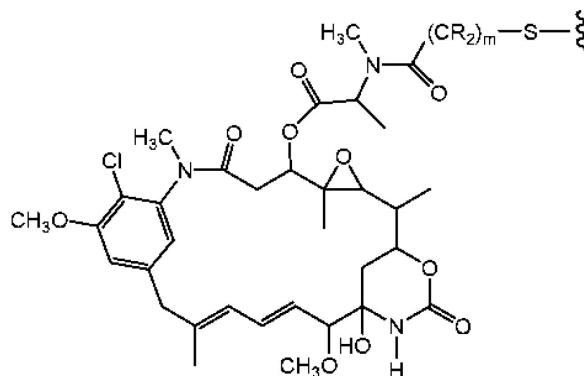
40

50

メイタンシノール又はメイタンシノール類似体の C-3 位で形成される。

【0239】

メイタンシノイド薬物部分には、以下の構造を有する者が含まれる：



10

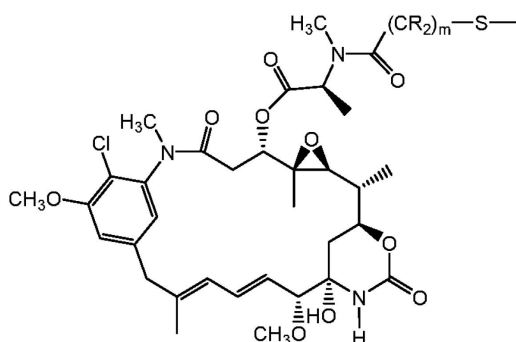
ここで、波線は、抗 CD79b 免疫複合体のリンカーに対するメイタンシノイド薬物部分の硫黄原子の共有結合を示す。各 R は、独立して、H 又は C₁ - C₆ アルキルであり得る。アミド基を硫黄原子に結合させるアルキレン鎖は、メタニル、エタニル、又はプロピルであってもよく、すなわち、m は 1、2、又は 3 である（米国特許第 633410 号；米国特許第 5208020 号；Chari ら（1992）Cancer Res. 52: 127-131；Liu ら（1996）Proc. Natl. Acad. Sci USA 93: 8618-8623）。

20

【0240】

メイタンシノイド薬物部分の全ての立体異性体は、本明細書で提供される方法で用いられる抗 CD79b 免疫複合体、すなわち、キラル炭素における R 配置と S 配置との任意の組合せ（米国特許第 7276497 号；米国特許第 6913748 号；米国特許第 6441163 号；米国特許第 633410 号（RE39151）；米国特許第 5208020 号；Widdison ら（2006）J. Med. Chem. 49: 4392-4408（これらは参照によりその全体が組み込まれる））について企図される。いくつかの実施形態において、メイタンシノイド薬物部分は、以下の立体化学を有する。

30

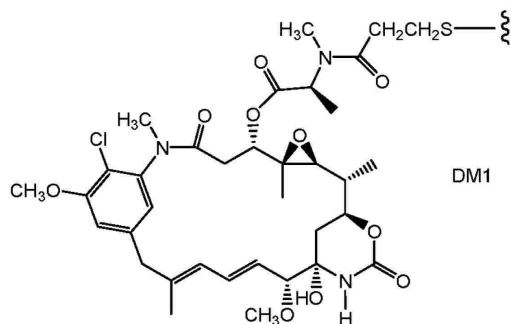


40

【0241】

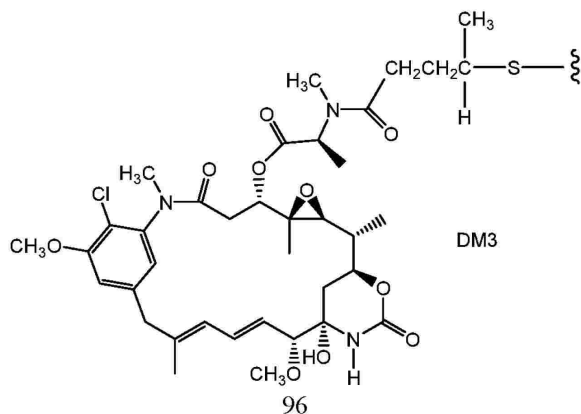
メイタンシノイド薬物部分の例示的な実施形態には、制限されないが、以下の構造を有する DM1；DM3；及び DM4 が含まれる：

50



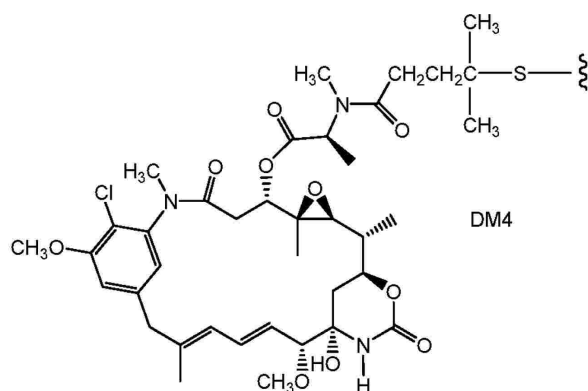
DM1

10



DM3

20



DM4

30

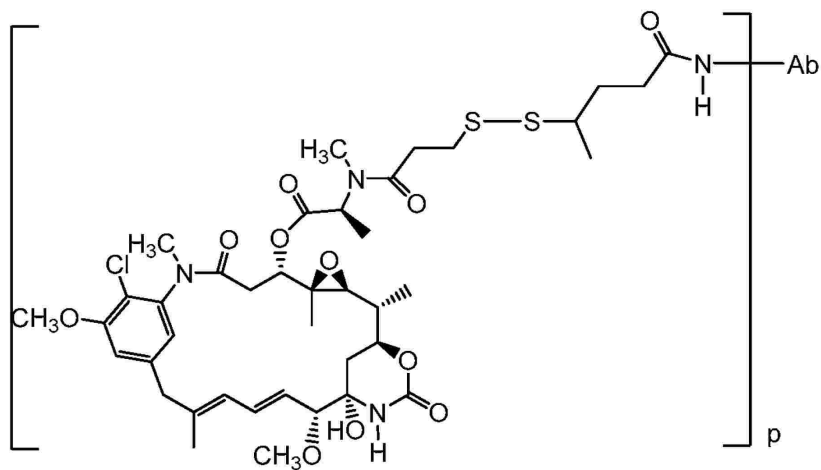
ここで、波線は、抗CD79b免疫複合体のリンカー（L）に対する薬物の硫黄原子の共有結合を示す。

【0242】

他の例示的なメイタンシノイド抗CD79b免疫複合体は、以下の構造及び省略形を有する（式中、Abは抗CD79b抗体であり、pは1～約20である）。いくつかの実施形態において、pは、1～10であり、pは、1～7であり、pは、1～5であり、又はpは、1～4である）：

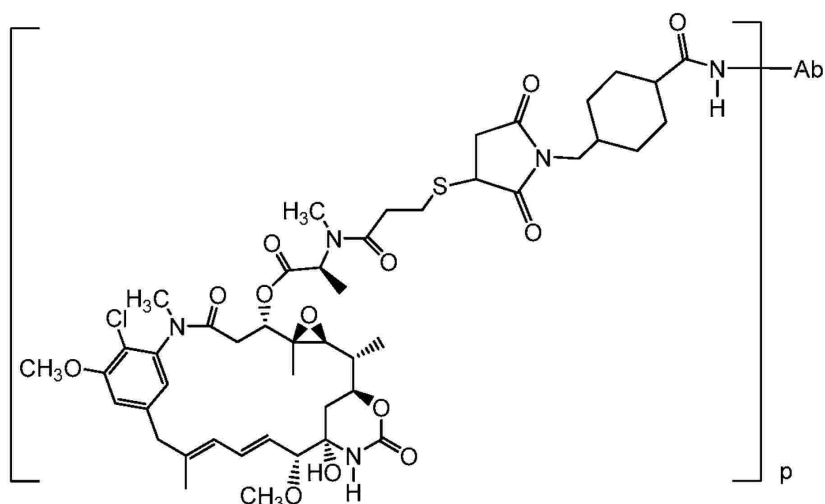
40

50



10

Ab-SPP-DM1



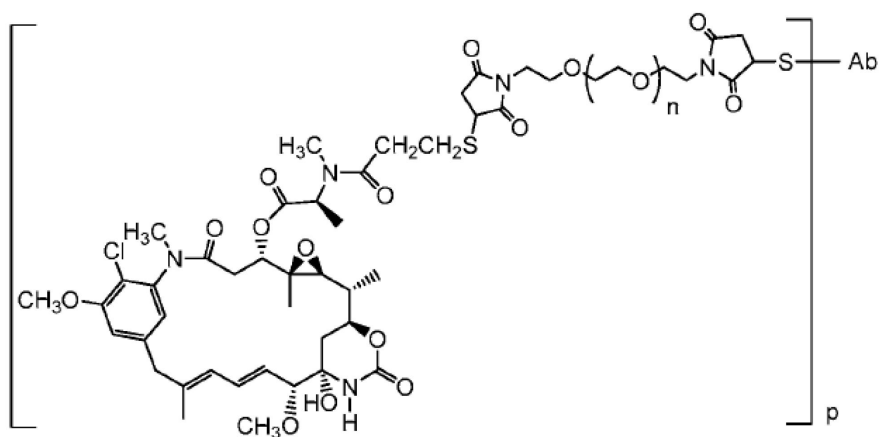
20

Ab-SMCC-DM1

30

【0243】

DM1がBMPEOリンカーを介して抗体のチオール基に連結されている例示的な抗体-薬物複合体は、以下の構造及び省略形を有する。



40

式中、Abは抗CD79b抗体であり、nは、0、1又は2であり、pは1～約20で

50

ある。いくつかの実施形態において、 p は、 $1 \sim 10$ であり、 p は、 $1 \sim 7$ であり、 p は、 $1 \sim 5$ であり、又は p は、 $1 \sim 4$ である。

【0244】

メイタンシノイドを含有する免疫複合体、その作製方法、及びそれらの治療的使用は、例えば、米国特許第5,208,020号及び第5,416,064号；米国特許出願公開第2005/0276812A1号；及び欧州特許第0425235B1号に開示されており、これらの開示は参照により本明細書に明確に組み込まれる）。Liur, P. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:8618-8623 (1996)；及びCharlらCancer Research 52:127-131 (1992)も参照。

10

【0245】

いくつかの実施形態において、抗CD79b抗体-メイタンシノイド複合体は、抗体又はメイタンシノイド分子のいずれかの生物活性を著しく減弱させることなく、抗CD79b抗体をメイタンシノイド分子に化学的に連結させることによって調製され得る。例えば、米国特許第5,208,020号（その開示は参照により本明細書に明確に組み込まれる）を参照されたい。いくつかの実施形態において、1抗体分子当たり平均3~4個のメイタンシノイド分子が複合された抗CD79b免疫複合体は、抗体の機能又は可溶性に悪影響を与えることなく、標的細胞の細胞傷害性を増強することにおいて有効性を示している。いくつかの例において、毒素/抗体の1つの分子でさえも、ネイキッド抗CD79b抗体を使用するより細胞傷害性を増強することが予測される。

20

【0246】

抗体-メイタンシノイド複合体を作製するための例示的な連結基としては、例えば、本明細書に記載されるもの及び米国特許第5208020号；欧州特許第0425235B1号；CharlらCancer Research 52:127-131 (1992)；米国特許出願公開第2005/0276812A1号；米国特許出願公開第2005/016993A1号に開示されるものが挙げられ、それらの開示は参照により本明細書に明示的に組み込まれる。

【0247】

(2) オーリスタチン及びドラスタチン

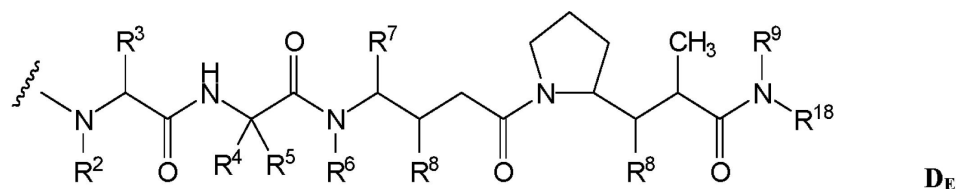
薬物部分には、ドラスタチン、オーリスタチン、並びにそれらの類似体及び誘導体が含まれる（米国特許第5635483号、米国特許第5780588号、米国特許第5767237号、米国特許第6124431号）。オーリスタチンは、海生軟体動物化合物ドラスタチン-10の誘導体である。いかなる特定の理論にも拘束されることを意図しないが、ドラスタチン及びオーリスタチンは、微小管動態、GTP加水分解、並びに核及び細胞分裂（Woykeら（2001）Antimicrob. Agents and Chemother. 45（12）：3580-3584）を妨害し、抗がん活性（米国特許第5663149号）及び抗真菌活性（Pettitら（1998）Antimicrob. Agents Chemother. 42：2961-2965）を有することが示されている。ドラスタチン/オーリスタチン薬物部分は、ペプチド性薬物部分のN（アミノ）末端又はC（カルボキシル）末端を介して抗体に結合され得る（国際公開第02/088172号；Doroninaら（2003）Nature Biotechnology 21（7）：778-784；Franciscoら（2003）Blood 102（4）：1458-1465）。

30

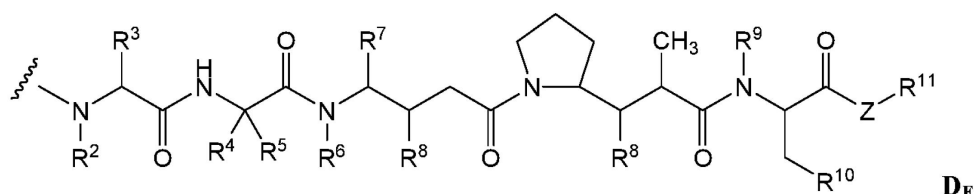
40

代表的なオーリスタチンの実施形態としては、その開示の全体が参照により明示的に組み込まれる、米国特許第7498298号及び米国特許第7659241号に開示される、N末端連結されたモノメチルオーリスタチン薬物部分DE及びDFが挙げられ、

50



10



ここで、D_E及びD_Fの波線は、抗体又は抗体－リンカー成分への共有結合部位を示し、独立して各位置において：

R²は、H及びC₁－C₈アルキルから選択され；

R³は、H、C₁－C₈アルキル、C₃－C₈炭素環、アリール、C₁－C₈アルキル－アリール、C₁－C₈アルキル－(C₃－C₈炭素環)、C₃－C₈複素環及びC₁－C₈アルキル－(C₃－C₈複素環)から選択され；

20

R⁴は、H、C₁－C₈アルキル、C₃－C₈炭素環、アリール、C₁－C₈アルキル－アリール、C₁－C₈アルキル－(C₃－C₈炭素環)、C₃－C₈複素環及びC₁－C₈アルキル－(C₃－C₈複素環)から選択され；

R⁵は、H及びメチルから選択され；

又は、R⁴及びR⁵は一緒になって炭素環を形成し、式－(C R^a R^b)_n－を有し、式中、R^a及びR^bは独立して、H、C₁－C₈アルキル及びC₃－C₈炭素環から選択され、nは2、3、4、5及び6から選択され；

R⁶は、H及びC₁－C₈アルキルから選択され；

30

R⁷は、H、C₁－C₈アルキル、C₃－C₈炭素環、アリール、C₁－C₈アルキル－アリール、C₁－C₈アルキル－(C₃－C₈炭素環)、C₃－C₈複素環及びC₁－C₈アルキル－(C₃－C₈複素環)から選択され；

各R⁸は、独立して、H、OH、C₁－C₈アルキル、C₃－C₈炭素環及びO－(C₁－C₈アルキル)から選択され；

R⁹は、H及びC₁－C₈アルキルから選択され；

R¹⁰はアリール又はC₃－C₈複素環から選択され；

Zは、O、S、NH又はNR¹²であり、ここで、R¹²は、C₁－C₈アルキルであり；

R¹¹は、H、C₁－C₂₀アルキル、アリール、C₃－C₈複素環、－(R¹³O)_m－R¹⁴又は－(R¹³O)_m－CH(R¹⁵)₂から選択され；

40

mは1～1000の範囲の整数であり；

R¹³はC₂－C₈アルキルであり；

R¹⁴は、H又はC₁－C₈アルキルであり；

R¹⁵の各存在は、独立して、H、COOH、－(CH₂)_n－N(R¹⁶)₂、－(CH₂)_n－SO₃H、又は－(CH₂)_n－SO₃－C₁－C₈アルキルであり；

R¹⁶の各存在は、独立して、H、C₁－C₈アルキル、又は－(CH₂)_n－COOHであり；

R¹⁸は、C(R⁸)₂－C(R⁸)₂－アリール、－C(R⁸)₂－C(R⁸)₂－(C₃－C₈複素環)及び－C(R⁸)₂－C(R⁸)₂－(C₃－C₈炭素環)から選択され

50

; 及び

n は 0 ～ 6 の範囲の整数である。

【 0 2 4 8 】

一実施形態では、 R^3 、 R^4 及び R^7 は独立してイソプロピル又は *sec*-ブチルであり、 R^5 は $-H$ 又はメチルである。代表的な一実施形態において、 R^3 及び R^4 は各々、イソプロピルであり、 R^5 は、 $-H$ であり、 R^7 は、*sec*-ブチルである。

【 0 2 4 9 】

さらに別の実施形態では、 R^2 及び R^6 はそれぞれメチルであり、 R^9 は $-H$ である。

【 0 2 5 0 】

さらに別の実施形態では、 R^8 の各存在は $-OCH_3$ である。

10

【 0 2 5 1 】

例示的な実施形態では、 R^3 及び R^4 はそれぞれイソプロピルであり、 R^2 及び R^6 はそれぞれメチルであり、 R^5 は $-H$ であり、 R^7 は *sec*-ブチルであり、 R^8 の各存在は $-OCH_3$ であり、 R^9 は $-H$ である。

【 0 2 5 2 】

一実施形態において、 Z は、 $-O-$ 又は $-NH-$ である。

【 0 2 5 3 】

一実施形態では、 R^{10} はアリールである。

【 0 2 5 4 】

例示的な実施形態では、 R^{10} は $-フェニル$ である。

20

【 0 2 5 5 】

例示的な実施形態では、 Z が $-O-$ である場合、 R^{11} は $-H$ 、メチル又は *tert*-ブチルである。

【 0 2 5 6 】

一実施形態では、 Z が $-NH$ である場合、 R^{11} は $-CH(R^{15})_2$ であり、式中、 R^{15} は $-(CH_2)_n-N(R^{16})_2$ であり、 R^{16} は $-C_1-C_8$ アルキル又は $-(CH_2)_n-COOH$ である。

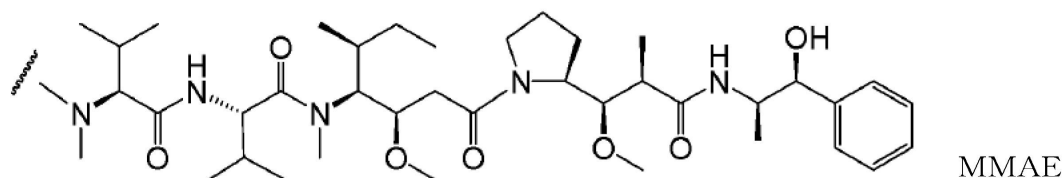
【 0 2 5 7 】

別の実施形態では、 Z が $-NH$ である場合、 R^{11} は $-CH(R^{15})_2$ であり、式中、 R^{15} は $-(CH_2)_n-SO_3H$ である。

30

【 0 2 5 8 】

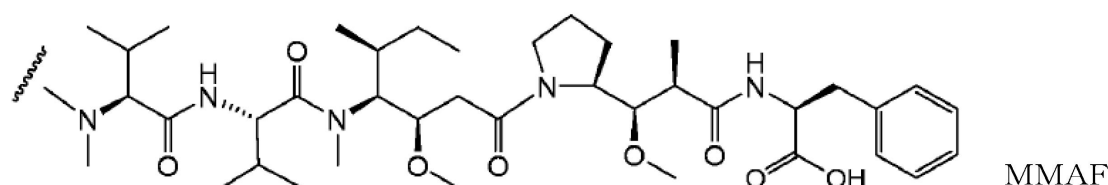
式 D_E の例示的なオーリスタチン実施形態は MMAE であり、波線は抗 CD79b 免疫複合体のリンカー (L) への共有結合を示す：



40

【 0 2 5 9 】

式 D_F の例示的なオーリスタチン実施形態は MMAF であり、波線は抗 CD79b 免疫複合体のリンカー (L) への共有結合を示す：

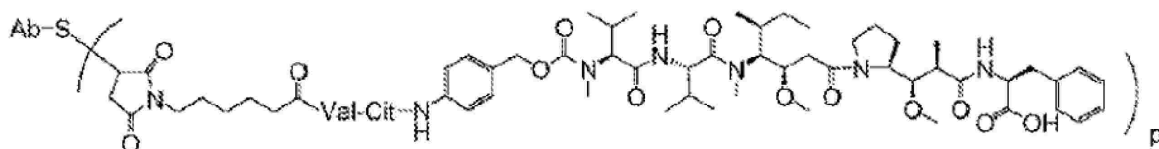


50

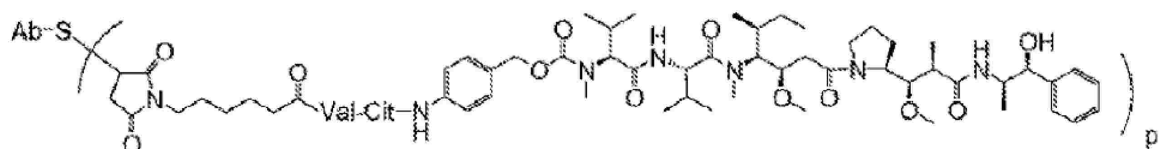
【0260】

他の代表的な実施形態としては、ペンタペプチドオーリスタチン薬物部分のC末端にフェニルアラニンカルボキシ修飾を有するモノメチルバリン化合物（国際公開第2007/008848号）及びペンタペプチドオーリスタチン薬物部分のC末端にフェニルアラニン側鎖修飾を有するモノメチルバリン化合物（国際公開第2007/008603号）が挙げられる。

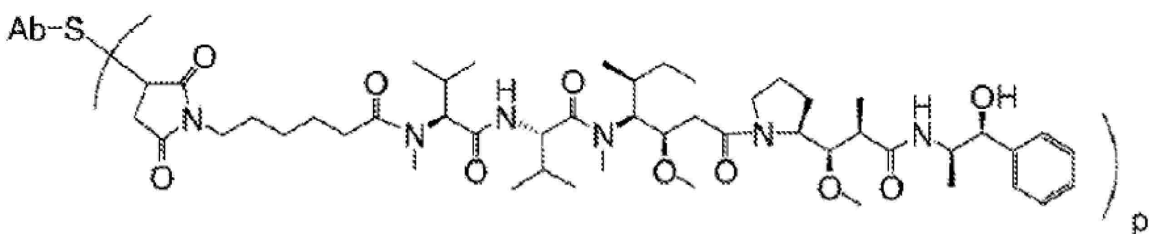
MMAE又はMMAF及び様々なリンカー成分を含む式Iの抗CD79b免疫複合体の非限定的な例示的实施形態は、以下の構造及び省略形を有する（「Ab」は抗CD79b抗体であり；pは1～約8であり、「Val-Cit」はバリン-シトルリンジペプチドであり；「S」は硫黄原子である）：



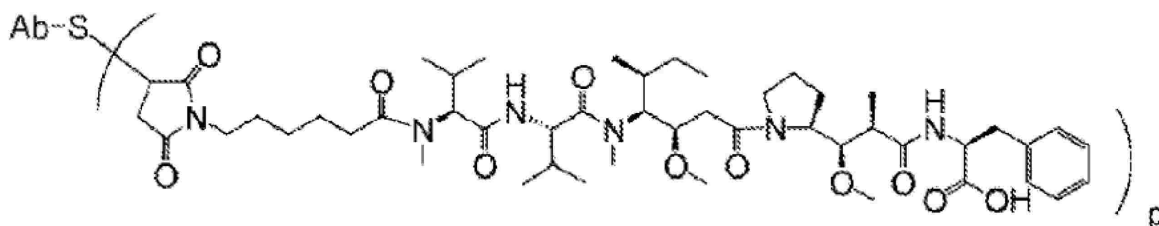
Ab-MC-vc-PAB-MMAF



Ab-MC-vc-PAB-MMAE



Ab-MC-MMAE



Ab-MC-MMAF

【0261】

一定の実施形態では、抗CD79b免疫複合体は、Ab-MC-vc-PAB-MMAEの構造を含み、ここで、pは、例えば、約1～約8であるか、約2～約7であるか、約3～約5であるか、約3～約4であるか、又は約3.5である。いくつかの実施形態では、抗CD79b免疫複合体は、huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE、例えば、MC-vc-PAB-MMAEの構造を含む抗CD79b免疫複合体であり、ここで、pは、例えば、約1～約8であるか、約2～約7であるか、約3～約5であるか、約3～約4であるか、又は約3.5であり、抗CD79b抗体は配列番号36のアミノ酸配列を含む重鎖を含み、軽鎖は配列番号35のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、抗CD79b免疫複合体は、ポラツズマブドチン（CAS番号1313206-4

2-6)である。ポラツズマブベドチンは、IUPHAR/BPS番号8404、KEGG番号D10761、INN番号9714を有し、「DCDS4501A」又は「RG7596」とも呼ばれ得る。

【0262】

MMAF及び様々なリンカー成分を含む式Iの抗CD79b免疫複合体の非限定的な例示的实施形態は、Ab-MC-PAB-MMAF及びAb-PAB-MMAFをさらに含む。タンパク質分解的に切断可能ではないリンカーによって抗体に結合したMMAFを含む免疫複合体は、タンパク質分解的に切断可能なリンカーによって抗体に結合したMMAFを含む免疫複合体に匹敵する活性を有することが示されている(Doroninaら(2006) Bioconjugate Chem. 17:114-124)。いくつかのこのような実施形態において、薬物放出は、細胞における抗体分解によってもたらされると考えられる。

10

【0263】

典型的には、ペプチドベースの薬物部分は、2つ以上のアミノ酸及び／又はペプチド断片間にペプチド結合を形成することによって調製され得る。このようなペプチド結合は、例えば、液相合成法により調製することができる(例えば、E. Schroeder and K. Luebke、「The Peptides」、第1巻、第76-136頁、1965、Academic Pressを参照)。オーリスタチン／ドラスタチン薬物部分は、いくつかの実施形態では、米国特許第7498298号；米国特許第5635483号；米国特許第5780588号；Pettitら(1989) J. Am. Chem. Soc. 111:5463-5465；Pettitら(1998) Anti-Cancer Drug Design 13:243-277；Pettit, G. R., ら Synthesis, 1996, 719-725；Pettitら(1996) J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 5:859-863；及びDoronina(2003) Nat. Biotechnol. 21(7):778-784の方法に従って調製することができる。

20

【0264】

いくつかの実施形態では、MMAEなどの式D_Eのオーリスタチン／ドラスタチン薬物部分、及びMMAFなどの式D_F、並びにMC-MMAF、MC-MMAE、MC-vc-PAB-MMAF、及びMC-vc-PAB-MMAEなどの薬物-リンカー中間体及びその誘導体は、米国特許第7498298号、Doroninaら(2006) Bioconjugate Chem. 17:114-124、及び、Doroninaら(2003) Nat. Biotech. 21:778-784に記載されている方法を使用して調製し、次いで、目的の抗体に複合させてよい。

30

【0265】

(3) カリケアマイシン

いくつかの実施形態では、抗CD79b免疫複合体は、1つ以上のカリケアマイシン分子に複合した抗CD79b抗体を含む。カリケアマイシンファミリーの抗生物質、及びそれらの類似体は、ピコモル以下の濃度で二本鎖DNA切断を生成することができる(Hinmanら(1993) Cancer Research 53:3336-3342；Lodeら(1998) Cancer Research 58:2925-2928)。カリケアマイシンは、細胞内作用部位を有するが、特定の例において、血漿膜を容易には横断しない。したがって、いくつかの実施形態において、抗体媒介性内部移行を通じたこれらの薬剤の細胞取り込みによって、それらの細胞傷害性効果を大いに増強することができる。

40

【0266】

カリケアマイシン薬物部分を有する抗CD79b抗体免疫複合体を調製する非限定的な例示的方法は、例えば米国特許第5712374号、米国特許第5714586号、米国特許第5739116号、及び米国特許第5767285号に記載されている。

【0267】

50

(4) 他の薬物部分

いくつかの実施形態では、抗CD79b免疫複合体は、ゲルダナマイシン (Mandlerら (2000) J. Nat. Cancer Inst. 92 (19): 1573-1581; Mandlerら (2000) Bioorganic & Med. Chem. Letters 10: 1025-1028; Mandlerら (2002) Bioconjugate Chem. 13: 786-791) 及び／又は酵素的に活性な毒素及びその断片を含み、これには例えば限定されないが、ジフテリアA鎖、ジフテリア毒素の非結合活性断片、外毒素A鎖 (緑膿菌由来)、リシンA鎖、アブリンA鎖、モデシンA鎖、アルファササニン、シナアブラギリ (Aleurites fordii) タンパク質、ジアンチンタンパク質、ヨウシュヤマゴボウ (Phytolacca americana) タンパク質 (PAPI、PAPII、及びPAP-S)、ニガウリ (momordica charantia) 阻害剤、クルシン、クロチン、サボンソウ (saponaria officinalis) 阻害剤、ゲロニン、ミトゲリン、レストリクトシン、フェノマイシン、エノマイシン及びトリコテセンが含まれる。例えば、国際公開第93/21232号を参照のこと。

【0268】

薬物部分はまた、核酸分解活性を有する化合物 (例えば、リボヌクレアーゼ又はDNAエンドヌクレアーゼ) も含む。

【0269】

一定の実施形態では、抗CD79b免疫複合体は、高放射性原子を含む。様々な放射性同位体が、放射性複合抗体の製造に利用可能である。例としては、At²¹¹、I¹³¹、I¹²⁵、Y⁹⁰、Re¹⁸⁶、Re¹⁸⁸、Sm¹⁵³、Bi²¹²、P³²、Pb²¹²、及びLuの放射性同位元素が挙げられる。いくつかの実施形態では、抗CD79b免疫複合体が検出に使用される場合、それは、シンチグラフィ研究用の放射性原子、例えばTc⁹⁹若しくはI¹²³、又は核磁気共鳴 (NMR) イメージング用のスピンラベル (磁気共鳴イメージング、MRIとしても知られている)、例えばジルコニウム-89、ヨウ素-123、ヨウ素-131、インジウム-111、フッ素-19、炭素-13、窒素-15、酸素-17、ガドリニウム、マンガン若しくは鉄を含み得る。ジルコニウム-89は、例えばPET画像化のために、様々な金属キレート剤と錯体形成され、抗体に複合され得る (国際公開第2011/056983号)。

【0270】

放射性標識又は他の標識は、既知の方法で抗CD79b免疫複合体に組み込まれ得る。例えば、ペプチドは、例えば、1つ又は複数の水素の代わりに1つ又は複数のフッ素-19原子を含む適切なアミノ酸前駆体を使用して生合成又は化学合成され得る。いくつかの実施形態では、Tc⁹⁹、I¹²³、Re¹⁸⁶、Re¹⁸⁸及びIn¹¹¹などの標識を、抗CD79b抗体中のシステイン残基を介して結合させることができる。いくつかの実施形態では、イットリウム-90を、抗CD79b抗体のリジン残基を介して結合することができる。いくつかの実施形態では、IODOGEN法 (Frakerら (1978) Biochem. Biophys. Res. Commun. 80: 49-57) を使用してヨウ素-123を組み込むことができる。「Monoclonal Antibodies in Immunoscintigraphy」(Chatal, CRC Press 1989) は、特定の他の方法を記載している。

【0271】

一定の実施形態では、抗CD79b免疫複合体は、プロドラッグ活性化酵素にコンジュゲートした抗CD79b抗体を含み得る。いくつかのこのような実施形態では、プロドラッグ活性化酵素は、プロドラッグ (例えば、ペプチジル化学療法剤、国際公開第81/01145号を参照のこと。) を抗がん薬などの活性薬物に変換する。そのような免疫複合体は、いくつかの実施形態では、抗体依存性酵素媒介プロドラッグ療法 (ADEPT) に有用である。抗CD79b抗体にコンジュゲートされ得る酵素としては、リン酸塩含有プロドラッグを遊離薬物に変換するのに有用なアルカリホスファターゼ; 硫酸塩含有プ

ロドラッグを遊離薬物に変換するのに有用なアリールスルファターゼ；無毒性 5-フルオロシトシンを抗癌薬物、5-フルオロウラシルに変換するのに有用なシトシンデアミナーゼ；ペプチド含有プロドラッグを遊離薬物に変換するのに有用なセラチアプロテアーゼ、サーモリシン、サブチリシン、カルボキシペプチダーゼ、及びカテプシン（例えば、カテプシン B 及び L）等のプロテアーゼ；D-アミノ酸置換基を含有するプロドラッグを変換するのに有用な D-アラニルカルボキシペプチダーゼ；グリコシル化プロドラッグを遊離薬物に変換するのに有用な β -ガラクトシダーゼ及びノイラミニダーゼ等の炭水化物切断酵素、 β -ラクタムで誘導体化された薬物を遊離薬物に変換するのに有用な β -ラクタマーゼ、並びにアミン窒素において、フェノキシアセチル基又はフェニルアセチル基でそれぞれ誘導体化された薬物を遊離薬物に変換するのに有用なペニシリン V アミダーゼ又はペニシリン G アミダーゼ等のペニシリンアミダーゼが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、酵素は、当技術分野で周知の組換え DNA 技術によって抗体に共有結合され得る。例えば、Neuberger ら、Nature 312:604-608 (1984) を参照。

【0272】

D. 薬物負荷

薬物負荷は、式 I の分子中の抗 CD79b 抗体あたりの薬物部分の平均数である p によって表される。薬物負荷は、抗体あたり 1~20 個の薬物部分 (D) の範囲であり得る。式 I の抗 CD79b 免疫複合体は、1~20 の範囲の薬物部分とコンジュゲートした抗 CD79b 抗体の集合を含む。複合反応からの抗 CD79b 免疫複合体の調製物中の抗 CD79b 抗体あたりの薬物部分の平均数は、質量分析、ELISA アッセイ及び HPLC などの従来の手段によって特徴付けることができる。p に関する抗 CD79b 免疫複合体の定量的分布も決定され得る。場合によっては、p が特定の値である同種の抗 CD79b 免疫複合体を、他の薬物負荷を有する抗 CD79b 免疫複合体から分離し、精製し、かつ特徴付けることは、逆相 HPLC 又は電気泳動法などの手段によって達成され得る。

【0273】

いくつかの抗 CD79b 免疫複合体について、p は、抗 CD79b 抗体上の結合部位の数によって制限され得る。例えば、上記のある特定の例示的な実施形態のように、結合がシステインチオールである場合、抗 CD79b 抗体は、1 個のみ若しくは数個のシステインチオール基を有し得るか、又は、1 個のみ若しくは数個の反応性が十分なチオール基を有し得、それによって、リンカーが結合され得る。ある特定の実施形態において、薬物負荷がより高くなると、例えば、p が 5 超になると、ある特定の抗 CD79b の凝集、不溶性、傷害性、又は細胞透過性の喪失を引き起こし得る。特定の実施形態では、抗 CD79b 免疫複合体の平均薬物負荷は、1~約 8 であるか、約 2~約 6 であるか、約 3~約 5 であるか、又は約 3~約 4 である。実際、特定の抗体-薬物コンジュゲートでは、1 抗体あたりの薬物部分の最適な比率は、8 未満であり得、約 2~約 5 でもあり得ることが示されている（米国特許第 7498298 号）。ある特定の実施形態において、抗体あたりの薬物部分の最適な比は、約 3~約 4 である。ある特定の実施形態において、抗体あたりの薬物部分の最適な比は、約 3.5 である。

【0274】

ある特定の実施形態において、理論上の最大数よりも少ない薬物部分が、複合反応中に抗 CD79b 抗体に複合される。抗体は、以下に考察されるように、例えば、薬物-リンカー中間体又はリンカー試薬と反応しないリジン残基を含有し得る。一般に、抗体は、薬物部分に連結し得る多くの遊離及び反応性システインチオール基を含有せず、実際、抗体におけるほとんどのシステインチオール残基は、ジスルフィド架橋として存在する。ある特定の実施形態では、抗 CD79b 抗体は、ジチオスレイトール (DTT) 又はトリカルボニルエチルホスフィン (TCEP) 等の還元剤により、部分又は完全還元条件下で還元されて、反応性システインチオール基が生成され得る。ある特定の実施形態では、抗 CD79b 抗体は、リジン又はシステイン等の反応性求核基を明らかにするために、変性条件に置かれる。

【0275】

抗CD79b免疫複合体の負荷（薬物／抗体比）は、様々な方法で、例えば、以下によって制御することができる。（i）抗体と比較してモル過剰の薬物－リンカー中間体又はリンカー試薬を限定すること、（ii）複合反応時間又は温度を限定すること、及び（iii）システインチオール修飾のための部分又は限定的還元条件。

【0276】

2つ以上の求核基が薬物－リンカー中間体又はリンカー試薬と反応する場合、得られた生成物は、抗CD79b抗体に結合した1つ以上の薬物部分の分布を有する抗CD79b免疫複合体化合物の混合物であることが理解されるべきである。1抗体当たりの平均数薬物は、抗体及び薬物に特異的である二重ELISA抗体アッセイによって混合物から算出されてもよい。個々の抗CD79b免疫複合体分子を、質量分析によって混合物中で同定し、HPLC、例えば疎水性相互作用クロマトグラフィーによって分離することができる（例えば、McDonaghら（2006）、Prot. Engr. Design & Selection 19（7）：299－307；Hamblettら（2004）Clin. Cancer Res. 10：7063－7070；Hamblett, K. J., ら、「Effect of drug loading on the pharmacology, pharmacokinetics, and toxicity of an anti-CD30 antibody-drug conjugate」、要約、番号624、American Association for Cancer Research、2004 Annual Meeting、2004年3月27－31日、Proceedings of the AACR、第45巻、2004年3月；Alley, S. C., ら、「Controlling the location of drug attachment in antibody-drug conjugates」、要約、番号627、American Association for Cancer Research、2004 Annual Meeting、2004年3月27－31日、Proceedings of the AACR、第45巻、2004年3月を参照）。特定の実施形態において、単一の負荷値を有する同種の抗CD79b免疫複合体が、電気泳動法又はクロマトグラフィーによってコンジュゲーション混合物から単離され得る。

【0277】

E. 抗CD79b免疫複合体の調製方法

式Iの抗CD79b免疫複合体は、限定されないが、例えば、（1）抗CD79b抗体の求核基と二価リンカー試薬との反応により共有結合を介してAb-Lを形成し、続いて薬物部分Dと反応させること、及び、（2）薬物部分の求核基を二価リンカー試薬と反応させ、共有結合を介してD-Lを形成し、続いて抗CD79b抗体の求核基と反応させること、を含む当業者に公知の有機化学反応、条件及び試薬を使用するいくつかの経路によって調製され得る。後者の経路を介して式Iの抗CD79b免疫複合体を調製するための例示的な方法は、米国特許第7498298号に記載されており、これは、参照により本明細書中に明確に組み込まれる。

【0278】

抗体上の求核基としては、（i）N末端アミン基、（ii）側鎖アミン基、例えば、リジン、（iii）側鎖チオール基、例えば、システイン、及び（iv）抗体がグリコシル化される糖ヒドロキシル又はアミノ基が含まれるが、これらに限定されない。アミン、チオール、及びヒドロキシル基は、求核性であり、（i）活性エステル、例えばNHSエステル、HOBtエステル、ハロホルメート、及び酸ハロゲン化物、（ii）アルキル及びベンジルハロゲン化物、例えばハロアセトアミド、並びに（iii）アルデヒド、ケトン、カルボキシル、及びマレイミド基を含むリンカー部分及びリンカー試薬上の求電子基と反応して共有結合を形成することができる。ある特定の抗体は、還元可能な鎖間ジスルフィド、すなわちシステイン架橋を有する。抗CD79b抗体は、抗CD79b抗体が完全に又は部分的に還元されるように、DTT（ジチオスレイトール）又はトリカルボニルエチルホスフィン（TCEP）などの還元剤での処理によってリンカー試薬との複合に対し

て反応性にされ得る。したがって、各システイン架橋は、理論上、2つの反応性チオール求核試薬を形成するであろう。追加の求核基は、リジン残基の修飾によって、例えば、リジン残基と2-イミノチオラン（トラウト試薬（Traut's reagent））とを反応させて、アミンをチオールへと変換させることによって抗CD79b抗体中に導入することができる。反応性のチオール基もまた、1個、2個、3個、4個、又はそれ以上のシステイン残基を導入することによって（例えば、1個以上の非天然システインアミノ酸残基を含む変異型抗体を調製することによって）抗CD79b抗体中に導入され得る。

【0279】

本明細書中に記載される抗CD79b免疫複合体はまた、抗CD79b抗体上の求電子基（例えば、アルデヒド基又はケトンカルボニル基）と、リンカー試薬又は薬物上の求核基との間の反応によって製造され得る。リンカー試薬上の有用な求核基には、ヒドラジド、オキシム、アミノ、ヒドラジン、チオセミカルバゾン、ヒドラジンカルボン酸塩、及びアリールヒドラジドが含まれるが、これらに限定されない。一実施形態において、抗CD79b抗体は、リンカー試薬又は薬物上の求核置換基と反応することができる求電子部分を導入するように修飾される。別の実施形態において、グリコシル化抗CD79b抗体の糖を、例えば、過ヨウ素酸塩酸化試薬で酸化させて、リンカー試薬又は薬物部分のアミン基と反応し得るアルデヒド基又はケトン基を形成してもよい。結果として生じるイミンシッフ塩基群は、安定した結合を形成し得るか、又は、例えば、水素化ホウ素試薬によって還元されて、安定したアミン結合を形成し得る。一実施形態において、グリコシル化された抗CD79b抗体の炭水化物部分と、ガラクトースオキシダーゼ又はメタ過ヨウ素酸ナトリウム（いずれかとを反応させると、抗CD79b抗体において、薬物上の適切な基と反応することができるカルボニル（アルデヒド及びケトン）基がもたらされ得る（Hermanson, Bioconjugate Techniques）。別の実施形態では、N末端セリン又はスレオニン残基を含有する抗CD79b抗体は、メタ過ヨウ素酸ナトリウムと反応し、それによって第1のアミノ酸の代わりにアルデヒドが産生され得る（Geoghegan & Stroh, (1992) Bioconjugate Chem. 3: 138-146; 米国特許第5362852号）。かかるアルデヒドと、薬物部分又はリンカー求核剤とを反応させることができる。

【0280】

薬物部分上の例示的な求核基には、(i) 活性エステル、例えばNHSエステル、HOBTエステル、ハロホルメート、及び酸ハロゲン化物、(ii) アルキル及びベンジルハロゲン化物、例えばハロアセトアミド、(iii) アルデヒド、ケトン、カルボキシル、及びマレイミド基を含むリンカー部分及びリンカー試薬上の求電子基と反応して共有結合を形成することができる、アミン、チオール、ヒドロキシル、ヒドラジド、オキシム、ヒドラジン、チオセミカルバゾン、ヒドラジンカルボキシレート、及びアリールヒドラジド基が挙げられるがこれらに限定されない。

【0281】

抗CD79b免疫複合体を調製するために使用することができる非限定的な例示的な架橋剤試薬は、本明細書中の「例示的なリンカー」と題するセクションに記載される。タンパク質性部分及び化学的部分を含む2つの部分を連結するためにそのような架橋剤試薬を使用する方法は、当技術分野で公知である。いくつかの実施形態では、抗CD79b抗体及び細胞傷害剤を含む融合タンパク質は、例えば組換え技術又はペプチド合成によって作製され得る。組換えDNA分子は、抗体をコードする領域と、複合体の細胞傷害性部分とを、互いに隣接するか、又は複合体の所望の特性を破壊しないリンカーペプチドをコードする領域によって分離されて含んでよい。さらに別の実施形態において、抗CD79b抗体は、腫瘍の事前標的化（pre-targeting）において利用するために「受容体」（ストレプトアビジン等）に複合されてもよく、この場合、抗体-受容体複合体が患者に投与され、続いて除去剤を使用して血液循環から非結合複合体を除去し、次いで細胞傷害剤（例えば、薬物又は放射性ヌクレオチド）に複合されている「リガンド」（例えば、アビジン）が投与される。抗CD79b免疫複合体に関するさらなる詳細は、米国特許

第 8 5 4 5 8 5 0 号及び国際公開第 2 0 1 6 / 0 4 9 2 1 4 号に提供されており、その内容は、参照によりその全体が本明細書に明示的に組み込まれる。

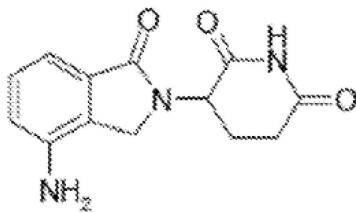
【 0 2 8 2 】

V．免疫調節剤

免疫調節剤（例えば、「IMiD（登録商標）」としても知られているサリドマイド、レナリドマイド、及びポマリドマイド）は、多面的特性を示す経口的に利用可能な抗新生物薬又は抗癌剤のクラスである。例えば、免疫調節剤は、NK細胞及びT細胞活性を刺激し、抗血管新生、抗炎症、アポトーシス促進及び抗増殖効果も示す。免疫調節薬がその効果を発揮する作用機序はまだ完全には特徴付けられていない。

【 0 2 8 3 】

レナリドミドは、本明細書に記載の方法で使用される例示的な免疫調節剤である。レナリドミドの化学名は3-（4-アミノ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドル-2-イル）ピペリジン-2,6-ジオンであり、レナリドミドは以下の化学構造を有する。



【 0 2 8 4 】

レナリドミド（CAS登録#191732-72-6）は、 $C_{13}H_{13}N_3O_3$ の分子式及び259.261g/molの分子量を有する。レナリドミドは、CC-5103、IMiD3 cdpとしても知られている。それは、REVLIMID（登録商標）の商品名で治療的使用のために市販されており、2.5mg、5mg、10mg、15mg、20mg、及び25mgカプセルとして提供されている。レナリドミドは、例えば、2.5mg、5mg、10mg、15mg、20mg、又は25mgの用量で提供され得る。

【 0 2 8 5 】

VI．抗CD20剤

CD20抗原に対する抗CD20抗体の結合特性及び生物学的活性に依存して、2つのタイプの抗CD20抗体（I型及びII型の抗CD20抗体）が、Cragg, M. S., et al., Blood 103 (2004) 2738-2743;及びCragg, M. S., et al., Blood 101 (2003) 1045-1052によって区別され得る（表C参照）。

【表C】

表C：I型及びII型抗CD20抗体の特性

I型抗CD20抗体	II型抗CD20抗体
I型CD20エпитープ	II型CD20エпитープ
CD20を脂質ラフトに局在化させる	CD20を脂質ラフトに局在化させない
CDCの増加（IgG1アイソタイプの場合）	CDCの減少（IgG1アイソタイプの場合）
ADCC活性（IgG1アイソタイプの場合）	ADCC活性（IgG1アイソタイプの場合）
全結合能	結合能の低下
同種凝集	より強い同種凝集
架橋によるアポトーシス誘導	架橋なしでの強い細胞死誘導

【 0 2 8 6 】

I型抗CD20抗体の例としては、例えば、リツキシマブ、HI47 IgG3（EC

A C C、ハイブリドーマ)、2 C 6 I g G 1 (国際公開第2005/103081号に開示されている)、2 F 2 I g G 1 (国際公開第2004/035607号及び国際公開第2005/103081号に開示されている)及び2 H 7 I g G 1 (国際公開第2004/056312号に開示されている)が挙げられる。

【0287】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供する処置方法で使用される抗CD20抗体はリツキシマブである。いくつかの実施形態において、リツキシマブ(参照抗体; I型抗CD20抗体の例)は、ヒトCD20抗原に対するモノクローナル抗体を含有する遺伝子操作されたキメラヒトガンマ1マウス定常ドメインである。しかしながら、この抗体は糖鎖工学的に操作されておらず、脱フコシル化されておらず、したがって、少なくとも85%のフコース量を有する。このキメラ抗体は、ヒトガンマ1定常ドメインを含み、I D E C P h a r m a c e u t i c a l s C o r p o r a t i o nに譲渡された、1998年4月17日に発行された米国特許第5,736,137号(A n d e r s e nら)において「C2B8」という名称によって識別される。リツキシマブは、低悪性度又は濾胞性、CD20陽性、B細胞非ホジキンリンパ腫が再発又は難治性である患者の処置に承認されている。インビトロ作用機序研究により、リツキシマブがヒト補体依存性細胞傷害(CDC)を示すことが示されている(R e f f, M. E.ら、B l o o d 83(2)(1994)435-445)。さらに、抗体依存性細胞傷害性(ADCC)を測定するアッセイにおいて活性を示す。

【0288】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供される処置方法において使用される抗CD20抗体は、フコシル化抗CD20抗体である。

【0289】

II型抗CD20抗体の例としては、例えば、ヒト化B-Ly1抗体I g G 1 (国際公開第2005/044859号に開示されているようなキメラヒト化I g G 1抗体)、11B8 I g G 1 (国際公開第2004/035607号に開示されているような)及びA T 8 0 I g G 1が挙げられる。典型的には、I g G 1アイソタイプのII型抗CD20抗体は、特徴的なCDC特性を示す。II型抗CD20抗体は、I g G 1アイソタイプのI型抗体と比較してCDCが減少している(I g G 1アイソタイプの場合)。いくつかの実施形態において、II型抗CD20抗体、例えば、GA101抗体は、増大した抗体依存性細胞傷害(ADCC)を有する。いくつかの実施形態では、II型抗CD20抗体、より好ましくは国際公開第2005/044859号及び国際公開第2007/031875号に記載されているような脱フコシル化ヒト化B-Ly1抗体。

【0290】

いくつかの実施形態では、本明細書において提供される処置方法において使用される抗CD20抗体はGA101抗体である。いくつかの実施形態では、本明細書で使用されるGA101抗体は、ヒトCD20に結合する以下の抗体のいずれか1つを指す: (1) 配列番号5のアミノ酸配列を含むHVR-H1、配列番号6のアミノ酸配列を含むHVR-H2、配列番号7のアミノ酸配列を含むHVR-H3、配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-L1、配列番号9のアミノ酸配列を含むHVR-L2、及び配列番号10のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む抗体; (2) 配列番号11のアミノ酸配列を含むVHドメイン及び配列番号12のアミノ酸配列を含むVLドメインを含む抗体、(3) 配列番号13のアミノ酸配列及び配列番号14のアミノ酸配列を含む抗体; (4) オビヌツズマブとして公知の抗体、又は(5) 配列番号13のアミノ酸配列と少なくとも95%、96%、97%、98%又は99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ配列番号14のアミノ酸配列と少なくとも95%、96%、97%、98%又は99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む抗体。一実施形態では、GA101抗体はI g G 1アイソタイプ抗体である。

【0291】

いくつかの実施形態では、本明細書において提供される処置方法において使用される抗

CD20抗体は、ヒト化B-Ly1抗体である。いくつかの実施形態では、ヒト化B-Ly1抗体は、国際公開第2005/044859号及び国際公開第2007/031875号に開示されるヒト化B-Ly1抗体を指し、それは、マウスモノクローナル抗CD20抗体B-Ly1（マウス重鎖（VH）の可変領域：配列番号3；マウス軽鎖（VL）の可変領域：配列番号4：-Poppema, S. and Visser, L., Biotest Bulletin 3 (1987) 131-139を参照）から、IgG1由来のヒト定常ドメインとのキメラ化及びその後のヒト化によって得られたものである（国際公開第2005/044859号及び国際公開第2007/031875号を参照のこと）。ヒト化B-Ly1抗体は、国際公開第2005/044859号及び国際公開第2007/031875号に詳細に開示されている。

10

【0292】

いくつかの実施形態では、ヒト化B-Ly1抗体は、配列番号15～16及び40～55（国際公開第2005/044859号及び国際公開第2007/031875号のB-HH2～B-HH9及びB-HL8～B-HL17に対応する）の群から選択される重鎖の可変領域（VH）を有する。いくつかの実施形態では、可変ドメインは、配列番号15、16、42、44、46、48及び50（国際公開第2005/044859号及び国際公開第2007/031875号のB-HH2、BHH-3、B-HH6、B-HH8、B-HL8、B-HL11及びB-HL13に対応する）からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ヒト化B-Ly1抗体は、配列番号55（国際公開第2005/044859号及び国際公開第2007/031875号のB-KV1に対応する）の軽鎖の可変領域（VL）を有する。いくつかの実施形態では、ヒト化B-Ly1抗体は、配列番号42の重鎖の可変領域（VH）（国際公開第2005/044859号及び国際公開第2007/031875号のB-HH6に対応する）及び配列番号55の軽鎖の可変領域（VL）（国際公開第2005/044859号及び国際公開第2007/031875号のB-KV1に対応する）を有する。いくつかの実施形態では、ヒト化B-Ly1抗体はIgG1抗体である。そのようなフコシル化ヒト化B-Ly1抗体は、国際公開第2005/044859号、国際公開第2004/065540号、国際公開第2007/031875号、Umana, P.ら、Nature Biotechnol. 17 (1999) 176-180及び国際公開第99/154342号に記載の手順に従って、Fc領域が糖鎖工学的に操作（GE）されている。いくつかの実施形態では、アフコシル化された、糖鎖工学的に操作されたヒト化B-Ly1は、B-HH6-B-KV1GEである。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体はオビヌツズマブ（推奨INN, WHO Drug Information, Vol. 26, No. 4, 2012, p. 453）である。本明細書で使用される場合、オビヌツズマブは、GA101又はRO5072759と同義である。これは、商品名GAZYVA（登録商標）で治療的使用のために市販されており、1000mg/40mL（25mg/mL）単回投与バイアルとして提供されている。これは、以前の全てのバージョン（例えば、Vol. 25, No. 1, 2011, p. 75-76）に置き換わり、以前はアフツズマブとして知られていた（推奨INN, WHO Drug Information, Vol. 23, No. 2, 2009, p. 176; Vol. 22, No. 2, 2008, p. 124）。いくつかの実施形態では、ヒト化B-Ly1抗体は、配列番号17のアミノ酸配列を含む重鎖と、配列番号18のアミノ酸配列を含む軽鎖とを含む抗体、又はそのような抗体の抗原結合断片である。いくつかの実施形態では、ヒト化B-Ly1抗体は、配列番号17の3つの重鎖CDRを含む重鎖可変領域と、配列番号18の3つの軽鎖CDRを含む軽鎖可変領域とを含む。

20

30

40

【0293】

いくつかの実施形態では、ヒト化B-Ly1抗体は、脱フコシル化された、糖鎖工学的に操作されたヒト化B-Ly1である。このような糖鎖工学的に操作されたヒト化B-Ly1抗体は、Fc領域におけるグリコシル化のパターンが変化しており、好ましくはフコース残基のレベルが低下している。いくつかの実施形態では、フコースの量は、Asn297におけるオリゴ糖の総量の約60%以下である（一実施形態では、フコースの量は、

50

約40%～約60%であり、別の実施形態では、フコースの量は、約50%以下であり、さらに別の実施形態では、フコースの量は、約30%以下である）。いくつかの実施形態では、Fc領域のオリゴ糖は二分される。これらの糖鎖工学的に操作されたヒト化B-Ly1抗体は、増大したADCCを有する。

【0294】

「リツキシマブと比較した抗CD20抗体のRaji細胞(ATCC-No. CCL-86)上のCD20に対する結合能の比」は、実施例番号2に記載されるように、Raji細胞(ATCC-No. CCL-86)を含むFACSArray(Becton Dickinson)においてCy5と複合された前記抗CD20抗体及びCy5と複合されたリツキシマブを使用して、直接免疫蛍光測定によって決定され(平均蛍光強度(MFI)が測定され)、以下のように計算される。

10

$$\frac{\text{MFI (Cy5-抗CD20抗体)}}{\text{MFI (Cy5-リツキシマブ)}} \times \frac{\text{Cy5-標識率 (Cy5-リツキシマブ)}}{\text{Cy5-標識率 (Cy5-抗CD20抗体)}}$$

【0295】

MFIは平均蛍光強度である。本明細書で使用される「Cy5標識率」は、抗体1分子当たりのCy5標識分子の数を意味する。

【0296】

20

典型的には、前記II型抗CD20抗体は、リツキシマブと比較した前記第二の抗CD20抗体のRaji細胞(ATCC-No. CCL-86)上のCD20に対する結合能の比が0.3～0.6であり、一実施形態では0.35～0.55、さらに別の実施形態では0.4～0.5である。

【0297】

「増加した抗体依存性細胞傷害性(ADCC)を有する抗体」とは、当業者に公知の任意の適切な方法によって決定されるADCCの増加を有する、本明細書でその用語が定義される抗体を意味する。

【0298】

例示的な許容されるインビトロADCCアッセイを以下に記載する。

30

1) アッセイは、抗体の抗原結合領域によって認識される標的抗原を発現することが知られている標的細胞を使用する；

2) アッセイは、エフェクター細胞として、無作為に選択された健常ドナーの血液から単離されたヒト末梢血単核細胞(PBMC)を使用する；

3) アッセイは、以下のプロトコルに従って行われる。

i) PBMCを標準的な密度遠心分離手順を用いて単離し、 5×10^6 細胞/mlでRPMI細胞培養培地に懸濁させる；

ii) 標的細胞を標準的な組織培養法によって増殖させ、90%より高い生存率で指数増殖期から回収し、RPMI細胞培養培地で洗浄し、100マイクロキュリーの ^{51}Cr で標識し、細胞培養培地で2回洗浄し、 10^5 細胞/mlの密度で細胞培養培地に再懸濁する；

40

iii) 100マイクロリットルの上記の最終標的細胞懸濁液を96ウェルマイクロタイタープレートの各ウェルに移す。

iv) 抗体を細胞培養培地中で4000ng/mlから0.04ng/mlに連続希釈し、得られた抗体溶液50マイクロリットルを96ウェルマイクロタイタープレート中の標的細胞に添加し、上記の全濃度範囲をカバーする様々な抗体濃度を三連で試験する。

v) 最大放出(MR)対照として、標識された標的細胞を含有するプレート中の3つのさらなるウェルに、抗体溶液の代わりに(上記iv)、50マイクロリットルの2%(VN)非イオン性界面活性剤(ノニデット、シグマ、セントルイス)水溶液を入れる。

vi) 自然放出(SR)対照として、標識された標的細胞を含有するプレート中の3

50

つのさらなるウェルに、抗体溶液の代わりに（上記 i v）、50 マイクロリットルの R P M I 細胞培養培地を入れる。

v i i) 次いで、96 ウェルマイクロタイタープレート を 50 × g で 1 分間遠心分離し、4 ° C で 1 時間インキュベートする。

v i i i) 50 マイクロリットルの P B M C 懸濁液（上記 i）を各ウェルに添加して、25 : 1 のエフェクター : 標的細胞比を得て、プレートを 5 % C O 2 雰囲気下のインキュベーター内に 37 ° C で 4 時間置く。

i x) 各ウェルから無細胞上清を回収し、実験的に放出された放射能（E R）をガンマカウンターを用いて定量する；

x) 特異的溶解のパーセンテージは、式 $(E R - M R) / (M R - S R) \times 100$ に従って各抗体濃度について計算され、式中、E R はその抗体濃度について定量された平均放射能（上記 i x 参照）であり、M R は M R 対照（上記 V 参照）について定量された平均放射能（上記 i x 参照）であり、S R は S R 対照（上記 v i 参照）について定量された平均放射能（上記 i x 参照）である。

4) 「増加した A D C C」は、上記試験した抗体濃度範囲内で観察される特異的溶解の最大パーセンテージの増加、及び／又は上記試験した抗体濃度範囲内で観察される特異的溶解の最大パーセンテージの 2 分の 1 を達成するのに必要な抗体濃度の減少のいずれかと定義される。一実施形態では、A D C C の増加は、比較抗体（増加した A D C C を欠く）が、G n T I I I を過剰発現するように操作された及び／又はフコシルトランスフェラーゼ 8（F U T 8）遺伝子（例えば、F U T 8 ノックアウトのために操作されたものを含む）からの発現を減少させるように操作された宿主細胞によって産生されなかったことを除いて、当業者に公知の同じ標準的な産生、精製、製剤化及び貯蔵方法を使用して、同じタイプの宿主細胞によって産生された同じ抗体によって媒介される、上記のアッセイで測定される A D C C と比較したものである。

【0299】

いくつかの実施形態では、「増加した A D C C」は、例えば、前記抗体の突然変異及び／又は糖鎖工学によって得ることができる。いくつかの実施形態では、抗 C D 20 抗体は、G l c N A c によって二分される抗体の F c 領域に結合した二分岐オリゴ糖を有するように糖鎖工学的に操作される。いくつかの実施形態では、抗 C D 20 抗体は、タンパク質フコシル化が欠損している宿主細胞（例えば、L e c 13 C H O 細胞、又はアルファー 1, 6 - フコシルトランスフェラーゼ遺伝子（F U T 8）が欠失しているか、F U T 遺伝子発現がノックダウンされている細胞）において抗体を発現させることによって、F c 領域に付着した炭水化物上にフコースを欠くように糖鎖工学的に操作される。いくつかの実施形態では、抗 C D 20 抗体配列は、その F c 領域において A D C C を増強するように操作されている。いくつかの実施形態では、そのような操作された抗 C D 20 抗体変異体は、F c 領域の 298、333 及び／又は 334 の位置に 1 つ又は複数のアミノ酸置換を有する F c 領域を含む（残基の E U ナンバリング）。

【0300】

いくつかの実施形態では、「補体依存性細胞傷害（C D C）」という用語は、補体の存在下での本発明による抗体によるヒト癌標的細胞の溶解を指す。C D C は、補体の存在下での本発明による抗 C D 20 抗体による C D 20 発現細胞の調製物の処理によって測定することができる。C D C は、抗体が 4 時間後に腫瘍細胞の 20 % 以上の溶解（細胞死）を 100 n M の濃度で誘導する場合に見出される。いくつかの実施形態では、アッセイは、 $^{51}C r$ 又は E u で標識された腫瘍細胞を用いて行われ、放出された $^{51}C r$ 又は E u の測定が行われる。対照には、補体を含むが抗体を含まない腫瘍標的細胞のインキュベーションが含まれる。

【0301】

いくつかの実施形態では、抗 C D 20 抗体はモノクローナル抗体、例えばヒト抗体である。いくつかの実施形態では、抗 C D 20 抗体は、抗体断片、例えば、F v、F a b、F a b'、s c F v、ダイアボディ、又は F（a b'）₂ 断片である。いくつかの実施形態では

、抗CD20抗体は、実質的に完全長の抗体、例えば、本明細書に定義されるIgG1抗体、IgG2a抗体、又は他の抗体クラス若しくはアイソタイプである。

【0302】

VII. 抗体

いくつかの実施形態では、本明細書中に提供される処置方法において使用される抗体（例えば、抗CD79b抗体又は抗CD20抗体）は、下記に記載されるような特徴のいずれかを単独で又は組み合わせて組み込んでよい。

【0303】

A. 抗体親和性

特定の実施形態では、本明細書中に提供される処置方法において使用される抗体（例えば、抗CD79b抗体又は抗CD20抗体）は、 $\leq 1 \mu\text{M}$ 、 $\leq 100 \text{ nM}$ 、 $\leq 50 \text{ nM}$ 、 $\leq 10 \text{ nM}$ 、 $\leq 5 \text{ nM}$ 、 $\leq 1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.01 \text{ nM}$ 又は $\leq 0.001 \text{ nM}$ の解離定数（Kd）を有し、必要に応じて、 $\geq 10^{-13} \text{ M}$ であってもよい（例えば、 10^{-8} M 以下、例えば $10^{-8} \text{ M} \sim 10^{-13} \text{ M}$ 、例えば $10^{-9} \text{ M} \sim 10^{-13} \text{ M}$ ）。

【0304】

一実施形態では、Kdは、以下のアッセイにより説明されるように、目的の抗体のFabバージョン及びその抗原を用いて行われる放射性標識抗原結合アッセイ（RIA）によって測定される。抗原に対するFabの溶液結合親和性は、非標識抗原の滴定系の存在下で、最小濃度の（ ^{125}I ）標識抗原によりFabを平衡化し、次いで、結合した抗原を抗Fab抗体でコーティングしたプレートで捕捉することによって測定する（例えば、Chenら、J. Mol. Biol.、293：865～881（1999）を参照）。アッセイの条件を確立するために、MICROTIKER（登録商標）マルチウェルプレート（Thermo Scientific）を、50mMの炭酸ナトリウム（pH9.6）中の $5 \mu\text{g}/\text{mL}$ の捕捉用抗Fab抗体（Cappel Labs）で一晩コーティングし、その後、PBS中の2%（w/v）ウシ血清アルブミンで2～5時間、室温（およそ 23°C ）でブロッキングする。非吸着性プレート（Nunc #269620）中で、 100 pM 又は 26 pM の ^{125}I -抗原を、関心のあるFabの連続希釈物と混合する（例えば、Prestaら、Cancer Res. 57：4593～4599（1997）における抗VEGF抗体Fab-12の評価と一致する）。その後、目的のFabを一晩インキュベートするが、インキュベーションをより長い期間（例えば、約65時間）続けて、平衡に達することを確実にすることができる。その後、室温でのインキュベーション（例えば、1時間）のために混合物を捕捉プレートに移す。次いで、溶液を除去し、プレートを、PBS中の0.1%のポリソルベート20（TWEEN-20（登録商標））で8回洗浄する。プレートが乾燥してから、 $150 \mu\text{L}/\text{ウェル}$ のシンチラート（MICROSCINT-20（商標）、Packard）を添加し、プレートを、TOPCOUNT（商標）ガンマカウンター（Packard）で10分間計数する。最大結合の20%以下をもたらす各Fabの濃度を、競合結合アッセイでの使用のために選択する。

【0305】

別の実施形態によると、Kdは、BIACORE（登録商標）-2000又はBIACORE（登録商標）-3000（BIAcore, Inc.、Piscataway, NJ）を使用した表面プラズモン共鳴アッセイを使用して、 25°C で、約10の応答ユニット（RU）で固定化抗原CM5チップを用いて測定される。簡潔には、カルボキシメチル化デキストランバイオセンサーチップ（CM5、BIACORE, Inc.）を、供給業者の指示に従って、N-エチル-N'-（3-ジメチルアミノプロピル）-カルボジイミド塩酸塩（EDC）及びN-ヒドロキシスクシンイミド（NHS）で活性化する。抗原を、pH4.8の10mMの酢酸ナトリウムによって、 $5 \mu\text{g}/\text{mL}$ （約 $0.2 \mu\text{M}$ ）に希釈した後、 $5 \mu\text{L}/\text{分}$ の流速でインジェクトし、カップリングされたタンパク質のおよそ10応答ユニット（RU）を達成する。抗原のインジェクション後、1Mのエタノールアミンをインジェクトして、未反応基をブロックする。キネティクス測定のために、Fab（ $0.78 \text{ nM} \sim 500 \text{ nM}$ ）の2倍段階希釈物（0.05%のポリソルベート20（TW

10

20

30

40

50

EEN-20 (商標) 界面活性剤 (PBST) を含む PBS 中) を、25℃で、およそ 25 μl/分の流速でインジェクトする。会合速度 (k_{on}) 及び解離速度 (k_{off}) を、単純な 1 対 1 ラングミュア結合モデル (BIA CORE (登録商標) 評価ソフトウェア バージョン 3.2) を使用して、会合及び解離センサーグラムを同時にフィッティングすることによって、計算する。平衡解離定数 (K_d) は、比 k_{off}/k_{on} として計算される。例えば、Chen ら、J. Mol. Biol. 293: 865-881 (1999) を参照。オン速度が上記の表面プラズモン共鳴アッセイによって $10^6 M^{-1} s^{-1}$ を超える場合、このオン速度は、攪拌されたキュベットを備えるストップフロー装着分光光度計 (Aviv Instruments) 又は 8000 シリーズ SLM-AMINCO (商標) 分光光度計 (Thermo Spectronic) 等の分光計において測定される、漸増濃度の抗原の存在下で、25℃での PBS (pH 7.2) 中の 20 nM 抗-抗原抗体 (Fab 型) の蛍光発光強度 (励起 = 295 nm、発光 = 340 nm、16 nm 帯域通過) の増加又は減少を測定する、蛍光クエンチ技法を使用することによって、判定することができる。

【0306】

B. 抗体断片

特定の実施形態では、本明細書中に提供される処置方法において使用される抗体 (例えば、抗 CD79b 抗体又は抗 CD20 抗体) は、抗体断片である。抗体断片としては、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab)₂ Fv、及び scFv 断片、及び以下に記載する他の断片が挙げられるがこれらに限定されない。特定の抗体断片の総説としては、Hudson ら、Nat. Med. 9: 129-134 (2003) を参照されたい。scFv 断片の概説としては、例えば、Pluckthuen, in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., (Springer-Verlag, New York), pp. 269-315 (1994) を参照; 国際公開第 93/16185 号; 米国特許第 5,571,894 号及び同第 5,587,458 号も参照。サルベージ受容体結合エピトープ残基を含み、インビボ半減期が長くなった Fab 及び F(ab')₂ 断片の説明については、米国特許第 5,869,046 号を参照のこと。

【0307】

ダイアボディは、二価又は二重特異性であり得る 2 つの抗原結合部位を有する抗体断片である。例えば、欧州特許第 404,097 号; 国際公開第 1993/01161 号; Hudson ら、Nat. Med. 9: 129-134 (2003); 及び、Hollinger ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448 (1993) を参照。トリアボディ及びテトラボディはまた、Hudson ら、Nat. Med. 9: 129-134 (2003) に記載されている。

【0308】

シングルドメイン抗体は、抗体の重鎖可変ドメインの全て又は一部又は軽鎖可変ドメインの全て又は一部を含む抗体断片である。ある特定の実施形態では、単一ドメイン抗体は、ヒト単一ドメイン抗体である (Domantis, Inc. (マサチューセッツウォルサム) 例えば、米国特許第 6,248,516 B1 号を参照)。

【0309】

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

【0310】

C. キメラ抗体及びヒト化抗体

特定の実施形態では、本明細書中に提供される処置方法において使用される抗体 (例えば、抗 CD79b 抗体又は抗 CD20 抗体) は、キメラ抗体である。特定のキメラ抗体は、例えば、米国特許第 4,816,567 号; 及び Morrison ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81: 6851-6855 (1984) に記載され

ている。一例において、キメラ抗体は、非ヒト可変領域（例えばマウス、ラット、ハムスター、ウサギ、又はサル等の非ヒト霊長類に由来の可変領域）、及びヒト定常領域を含む。更なる例では、キメラ抗体は、クラス又はサブクラスが親抗体のそれから変化させられた「クラス切り替え」抗体である。キメラ抗体は、その抗原結合断片を含む。

【0311】

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

【0312】

ヒト化抗体及びその作製方法は、例えば、Almagro and Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008) に概説されており、例えば、Riechmannら、Nature 332:323-329 (1988) ; Queenら、Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 86:10029-10033 (1989) ; 米国特許第5,821,337号、同第7,527,791号、同第6,982,321号、及び同第7,087,409号 ; Kashmiri ら、Methods 36:25-34 (2005) (SDR (a-CDR) グラフトを記載) ; Padlan, Mol. Immunol. 28:489-498 (1991) (「リサーチフェシング」を記載) ; Dall'Acquaら、Methods 36:43-60 (2005) (「FRシャッフリング」を記載) ; 並びに、Osbourneら、Methods 36:61-68 (2005) 及びKlimkaら、Br. J. Cancer, 83:252-260 (2000) (FRシャッフリングに対する「ガイド選択」アプローチを記載) にさらに記載されている。

【0313】

ヒト化のために使用され得るヒトフレームワーク領域には、、「ベストフィット」法（例えば、Simsら、J. Immunol. 151:2296 (1993) を参照）を使用して選択されたフレームワーク領域；軽鎖可変領域又は重鎖可変領域の特定のサブグループのヒト抗体のコンセンサス配列に由来するフレームワーク領域（例えば、Carterら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:4285 (1992) ; 及びPrestaら、J. Immunol., 151:2623 (1993)）；ヒト成熟（体細胞変異）フレームワーク領域又はヒト生殖系列フレームワーク領域（例えば、Almagro and Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008)）；及びFRライブラリのスクリーニングに由来するフレームワーク領域（例えば、Bacaら、J. Biol. Chem. 272:10678-10684 (1997) 及びRosokら、J. Biol. Chem. 271:22611-22618 (1996) を参照）が含まれるが、これらに限定されない。

【0314】

D. ヒト抗体

特定の実施形態では、本明細書中に提供される処置方法において使用される抗体（例えば、抗CD79b抗体又は抗CD20抗体）は、ヒト抗体である。ヒト抗体は、当技術分野で公知の様々な技術を使用して作製することができる。ヒト抗体は通常、van Dijk and van de Winkel, Curr. Opin. Pharmacol. 5:368-74 (2001) 及びLonberg, Curr. Opin. Immunol. 20:450-459 (2008) に記載されている。

【0315】

ヒト抗体は、抗原チャレンジに応答して、インタクトなヒト抗体又はヒト可変領域を有

するインタクトな抗体を産生するように改変されたトランスジェニック動物に免疫原を投与することによって調製することができる。このような動物は、典型的には、内因性免疫グロブリン遺伝子座に取って代わるヒト免疫グロブリン遺伝子座の全て又は一部を含むか、又は染色体外に存在するか、又は動物の染色体にランダムに統合されている。そのようなトランスジェニックマウスでは、内因性免疫グロブリン遺伝子座は、一般的に不活性化されている。トランスジェニック動物からヒト抗体を得るための方法の総説については、Lonberg, Nat. Biotech. 23:1117-1125 (2005) を参照。例えば、XENOMOUSE (商標) 技術について記載した米国特許第6,075,181号及び同第6,150,584号; HUMAB (登録商標) 技術について記載した米国特許第5,770,429号; K-M MOUSE (登録商標) 技術について記載した米国特許第7,041,870号; 並びに VELOCIMOUSE (登録商標) 技術について記載した米国特許出願公開第2007/0061900号もまた参照のこと。そのような動物によって産生されたインタクトな抗体由来のヒト可変領域は、例えば、異なるヒト定常領域と組み合わせることによって更に改変され得る。

【0316】

また、ヒト抗体は、ハイブリドーマを用いた方法で作製することができる。ヒトモノクローナル抗体を産生するためのヒト骨髓腫細胞株及びマウス-ヒト異種骨髓腫細胞株が記載されている。(例えば、Kozbor, 「J. Immunol.」、第133巻、第3001頁(1984年); Brodeurら, 「Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications」、第51~63頁(Marcel Dekker, Inc., ニューヨーク、1987年); 及び Boernerら, 「J. Immunol.」、第147巻、第86頁(1991年)を参照されたい。) ヒトB細胞ハイブリドーマ技術を介して生成されたヒト抗体もまた、Liら, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103:3557-3562 (2006) に記載されている。更なる方法は、例えば、米国特許第7,189,826号(ハイブリドーマ細胞株由来のモノクローナルヒトIgM抗体の産生を記載する)、及び Ni, Xiandai Mianyixue, 26(4):265-268 (2006) (ヒト-ヒトハイブリドーマを記載する)を含む。ヒトハイブリドーマ技術(トリオーマ技術)はまた、Vollmers and Brandlein, Histology and Histopathology, 20(3):927-937 (2005) 及び Vollmers and Brandlein, Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology, 27(3):185-91 (2005) にも記載されている。

【0317】

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

【0318】

E. ライブラリ由来の抗体

いくつかの実施形態において、本明細書中に提供される処置方法において使用される抗体(例えば、抗CD79b抗体又は抗CD20抗体)は、所望の1つ又は複数の活性を有する抗体に関するコンビナトリアルライブラリをスクリーニングすることによって単離され得る。例えば、ファージディスプレイライブラリを生成し、所望の結合特性を有する抗体についてそのようなライブラリをスクリーニングするための様々な方法が当技術分野で知られている。そのような方法は、例えば、HoogenboomらのMethods in Molecular Biology 178:1-37 (O'Brienら編, Human Press, Totowa, NJ, 2001)に概説されており、さらに例えば、McCaffertyら, Nature 348:552-554; Clacksonら, Nature 352:624-628 (1991); Marksら, J. Mol.

Biol. 222:581-597 (1992); Marksと Bradburyの Methods in Molecular Biology 248:161-175 (Lo編、Human Press, Totowa, NJ, 2003); Sidhuら、J. Mol. Biol. 338(2):299-310 (2004); Leeら、J. Mol. Biol. 340(5):1073-1093 (2004); Fellouse, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101(34):12467-12472 (2004); 及び、Leeら、J. Immunol. Methods 284(1-2):119-132 (2004) に記載されている。

【0319】

ある特定のファージディスプレイ法では、VH及びVL遺伝子のレパートリは、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)によって別個にクローニングされ、ファージライブラリ中でランダムに再結合され、次いで、Winterら、Ann. Rev. Immunol., 12:433-455 (1994) に記載されているように抗原結合ファージのスクリーニングを行うことができる。ファージは、典型的には、抗体断片を一本鎖Fv(scFv)断片又はFab断片のいずれかとしてディスプレイする。免疫源からのライブラリは、ハイブリドーマを構築する必要なしに、免疫原に対する高親和性抗体を提供する。代替的に、ナイーブレパートリは、Griffithsら、EMBO J, 12:725-734 (1993) によって記載されているように、免疫化を行わずに、広範囲の非自己抗原及びまた自己抗原に対する抗体の単一の供給源を提供するために、(例えば、ヒトから)クローン化することができる。最後に、ナイーブラライブラリーを、Hoogenboom及びWinter、J. Mol. Biol. 227:381~388 (1992) に記載されているように、幹細胞からの再配列されていないV遺伝子セグメントをクローニングし、ランダム配列を含むPCRプライマーを使用して高度可変CDR3領域をコードし、インビトロで再配列を達成することによって、合成的に作製することもできる。ヒト抗体ファージライブラリについて記載する特許公報としては、例えば：米国特許第5,750,373号、並びに米国特許出願公開第2005/0079574号、同第2005/0119455号、同第2005/0266000号、同第2007/0117126号、同第2007/0160598号、同第2007/0237764号、同第2007/0292936号、及び同第2009/0002360号が挙げられる。

【0320】

ヒト抗体ライブラリから単離された抗体又は抗体断片は、本明細書ではヒト抗体又はヒト抗体断片とみなされる。

【0321】

F. 多重特異性抗体

特定の実施形態では、本明細書中に提供される処置方法において使用される抗体(例えば、抗CD79b抗体又は抗CD20抗体)は、多重特異性抗体、例えば、二重特異性抗体である。多重特異性抗体は、少なくとも2つの異なる部位に対する結合特異性を有するモノクローナル抗体である。特定の実施形態では、結合特異性のうちの一方は1つの抗原(例えば、CD79b又はCD20)に対するものであり、他方は任意の他の抗原に対するものである。特定の実施形態では、結合特異性のうちの一方は1つの抗原(例えば、CD79b又はCD20)に対するものであり、他方はCD3に対するものである。例えば、米国特許第5,821,337号を参照されたい。特定の実施形態では、二重特異性抗体は、単一抗原(例えば、CD79b又はCD20)の2つの異なるエпитープに結合し得る。二重特異性抗体を使用して、抗原(例えば、CD79b又はCD20)を発現する細胞に細胞傷害剤を局在化することもできる。二重特異性抗体は、完全長抗体又は抗体断片として調製され得る。

【0322】

多重特異性抗体を作製する技術には、異なる特異性を有する2つの免疫グロブリン重鎖-軽鎖対の組換え共発現(Milstein及びCuello、Nature 305:537 (1983)、国際公開第93/08829号、及びTrauneckerら、EM

10

20

30

40

50

BO J. 10:3655 (1991) 参照)、及び「ノブ・イントゥ・ホール」操作 (例えば、米国特許第5,731,168号参照) が含まれるが、これらに限定されない。多重特異性抗体はまた、抗体Fcヘテロ二量体分子を作製するための静電ステアリング効果の操作 (国際公開第2009/089004A1号) ; 2つ以上の抗体又は断片の架橋 (例えば、米国特許第4,676,980号、及びBrennanら、Science、229:81 (1985) 参照) ; 二重特異性抗体を作製するためのロイシンジッパーの使用 (例えば、Kostelnyら、J. Immunol.、148 (5):1547~1553 (1992) 参照) ; 二重特異性抗体断片を作製するための「ダイアボディ」技術の使用 (例えば、Hollingerら、Proc. Natl. Acad. Sci. U S A、90:6444~6448 (1993) 参照) ; 及び単鎖Fv (sFv) 二量体の使用 (例えば、Gruberら、J. Immunol.、152:5368 (1994) 参照) ; 及び例えば、Tuttlら J. Immunol. 147:60 (1991) に記載される三重特異性抗体の調製によっても作製され得る。

【0323】

「オクトパス抗体」を含む3つ以上の機能的抗原結合部位を有する操作された抗体も本明細書に含まれる (例えば、米国特許出願公開第2006/0025576A1号を参照のこと)。

【0324】

本明細書の抗体又は断片には、CD79b及び別の異なる抗原に結合する抗原結合部位を含む、「二重作用 (Dual Acting) Fab」又は「DAF」もまた含まれる (例えば、米国特許出願公開第2008/0069820号を参照)。

【0325】

G. 抗体変異体

特定の実施形態では、本明細書中に提供される処置方法において使用される抗体 (例えば、抗CD79b抗体又は抗CD20抗体) のアミノ酸配列変異体が意図される。例えば、抗CD79b抗体又は抗CD20抗体の結合親和性及び／又は他の生物学的特性を改善することが望ましい場合がある。抗体のアミノ酸配列変異体は、抗体をコードするヌクレオチド配列中に適正な修飾を導入することによって、又はペプチド合成によって調製されてもよい。このような改変としては、例えば、抗体のアミノ酸配列内の残基からの欠失、及び／又は抗体のアミノ酸配列内の残基への挿入、及び／又は抗体のアミノ酸配列内の残基の置換が挙げられる。最終構築物に到達するために欠失、挿入、及び置換を任意に組み合わせることができるが、但し、その最終構築物が所望の特性、例えば、抗原結合を保有することを条件とする。

【0326】

(i) 置換、挿入、及び欠失変異体

ある特定の実施形態では、1種以上のアミノ酸置換を有する抗体変異体が提供される。置換による変異導入のための目的の部位には、HVR及びFRが含まれる。保存的置換は、表Mにおいて、「好ましい置換」の見出しの下に示される。より実質的な変化は、表Mにおいて、「例示的な置換」という見出しの下に提供され、またアミノ酸側鎖クラスを参照して以下に更に記載されている通りである。目的の抗体中にアミノ酸置換を導入することができ、その産物を、所望の活性、例えば、保持／改善された抗原結合、減少した免疫原性、又は改善されたADCC若しくはCDCについてスクリーニングする。

10

20

30

40

50

【表 M】

元々の残基	例示的な置換	好ましい置換
A l a (A)	V a l ; L e u ; I l e	V a l
A r g (R)	L y s ; G l n ; A s n	L y s
A s n (N)	G l n ; H i s ; A s p ; L y s ; A r g	G l n
A s p (D)	G l u ; A s n	G l u
C y s (C)	S e r ; A l a	S e r
G l n (Q)	A s n ; G l u	A s n
G l u (E)	A s p ; G l n	A s p
G l y (G)	A l a	A l a
H i s (H)	A s n ; G l n ; L y s ; A r g	A r g
I l e (I)	L e u ; V a l ; M e t ; A l a ; P h e ; ノルロイシン	L e u
L e u (L)	ノルロイシン ; I l e ; V a l ; M e t ; A l a ; P h e	I l e
L y s (K)	A r g ; G l n ; A s n	A r g
M e t (M)	L e u ; P h e ; I l e	L e u
P h e (F)	T r p ; L e u ; V a l ; I l e ; A l a ; T y r	T y r
P r o (P)	A l a	A l a
S e r (S)	T h r	T h r
T h r (T)	V a l ; S e r	S e r
T r p (W)	T y r ; P h e	T y r
T y r (Y)	T r p ; P h e ; T h r ; S e r	P h e
V a l (V)	I l e ; L e u ; M e t ; P h e ; A l a ; ノルロイシン	L e u

【0327】

アミノ酸は、一般的な側鎖特性に従って分類され得る。

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

【0328】

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

【0329】

ある種類の置換型変異体は、親抗体（例えば、ヒト化抗体又はヒト抗体）の1つ以上の超可変領域残基を置換することを伴う。一般に、さらなる研究のために選択される、得られた変異体（複数可）は、親抗体と比較して、ある特定の生物学的性質における修飾（例えば、改善）（例えば、親和性の増加、免疫原性の低減）を有し、及び／又は実質的に保持された親抗体のある特定の生物学的性質を有することになる。例示的な置換変異体は、親和性成熟した抗体であり、例えば、本明細書に記載のようなファージディスプレイに基づく親和性成熟技術を用い、簡便に生成されてもよい。簡潔には、1つ又は複数のHVR残基が変異され、変異体抗体がファージ上に提示され、特定の生物学的活性（例えば、結合親和性）についてスクリーニングされる。

【0330】

改変（例えば、置換）をHVRに行い、例えば、抗体親和性を改善することができる。そのような改変は、HVRの「ホットスポット」、すなわち、体細胞成熟プロセスの間に高頻度で変異が起こるコドンによってコードされる残基（例えば、Chowdhury, Methods Mol. Biol. 207:179-196 (2008)を参照）、及び／又はSDR（a-CDR）において行われてもよく、得られた変異体VH又はVLが、結合親和性について試験される。二次ライブラリを構築し、それから再選択することによる親和性成熟が、例えば、Hoogenboomら、Methods in Molecular Biology 178:1-37 (O'Brienら編, Human Press, Totowa, NJ, (2001))に記載されている。親和性成熟のいくつかの実施形態では、多様性が、様々な方法（例えば、エラー・プローンPCR、鎖シャフリング、又はオリゴヌクレオチド指向性変異誘発）のうちのいずれかによって、成熟させるために選択された可変遺伝子に導入される。次いで、二次ライブラリが作製される。次いで、このライブラリをスクリーニングして、所望の親和性を有する抗体変異体を同定する。多様性を導入する別の方法は、いくつかのHVR残基（例えば、一度に4～6個の残基）をランダム化するHVR指向アプローチを含む。抗原結合に関与するHVR残基は、例えば、アラニン走査突然変異誘発又はモデリングを使用して、具体的に特定されてもよい。特に、CDR-H3及びCDR-L3が、標的にされることが多い。

【0331】

ある特定の実施形態では、置換、挿入、又は欠失は、このような改変が抗原に結合する抗体の能力を実質的に低下させない限り、1つ以上のHVR内で生じ得る。例えば、結合親和性を実質的に低減させない保存的改変（例えば、本明細書に提供されるような保存的置換）が、HVR中で行われてもよい。このような改変は、HVR「ホットスポット」又はSDR外であってもよい。上に提供される変異体VH及びVL配列のある特定の実施形態では、各HVRは、改変されていないか、又は1つ、2つ、若しくは3つ以下のアミノ酸置換を含有するかのいずれかである。

【0332】

変異導入の標的となり得る抗体の残基又は領域を同定するための有用な方法は、Cunningham and Wells (1989) Science, 244:1081-1085に記載されているように「アラニンスキャニング変異導入」と呼ばれる。この方法では、一残基又は一群の標的残基（例えば、Arg、Asp、His、Lys、及びGluなどの荷電残基）が特定され、中性又は負に荷電したアミノ酸（例えば、アラニン又はポリアラニン）によって置き換えられて、抗体の抗原との相互作用が影響を受けたかどうか決定される。更なる置換が、最初の置換に対する機能的感受性を示すアミノ酸の位置に導入されてもよい。代替的に、又は追加的に、抗原-抗体複合体の結晶構造を使用して、抗体と抗原との間の接触点が特定される。そのような接触残基及び隣接残基は、置換の候補として標的とされるか、又は除去されてもよい。変異体は、所望の特性を有するか否かを判定するためにスクリーニングされてもよい。

【0333】

アミノ酸配列挿入には、1個の残基から100個以上の残基を含むポリペプチドまでの長さの範囲のアミノ末端及び／又はカルボキシル末端融合、並びに1個又は複数のアミノ酸残基の配列内挿入が含まれる。末端挿入の例としては、N末端メチオニル残基を有する抗体が挙げられる。抗体分子の他の挿入変異体としては、抗体の血清半減期を増加させる酵素（例えば、ADEPTのための）又はポリペプチドへの抗体のN末端又はC末端の融合が挙げられる。

【0334】

(ii) グリコシル化変異体

特定の実施形態において、本明細書中に提供される処置方法において使用される抗体（例えば、抗CD79b抗体又は抗CD20抗体）は、その抗体がグリコシル化される程度を増大させるために、又は低下させるために変更される。抗体へのグリコシル化部位の付加又は欠失は、1つ以上のグリコシル化部位が作り出されるか、又は除去されるようにア

ミノ酸配列を改変させることにより好都合に達成され得る。

【0335】

抗体がFc領域を構成する場合、抗体に付着している糖質を変化させてもよい。哺乳動物細胞によって産生された天然抗体は、典型的には、N結合によってFc領域のCH2ドメインのAsn297に一般に結合される分岐状の二分岐オリゴ糖を含む。例えば、Wrightら、TIBTECH15:26-32(1997)を参照。オリゴ糖には、様々な炭水化物、例えば、マンノース、N-アセチルグルコサミン(GlcNAc)、ガラクトース、及びシアル酸、並びに二分岐型オリゴ糖構造の「幹」のGlcNAcに結合したフコースが含まれ得る。いくつかの実施形態では、本発明の抗体中のオリゴ糖の改変は、特定の改良された特性を有する抗体変異体を作成するために行われてもよい。

10

【0336】

一実施形態では、Fc領域に(直接的又は間接的に)結合したフコースを欠く炭水化物構造を有する抗体変異体が提供される。このような抗体中のフコースの量は、例えば、1%~80%、1%~65%、5%~65%、又は20%~40%であってもよい。フコースの量は、例えば、国際公開第2008/077546号に記載されているように、MALDI-TOF質量分析法によって測定されたように、Asn297(例えば、複合体構造、ハイブリッド構造、及び高マンノース構造)に付着した全ての糖鎖構造の合計に対するAsn297における糖鎖内のフコースの平均量を計算することによって決定される。Asn297は、Fc領域内の約297位(Fc領域残基のEU番号付け)に位置するアスパラギン残基を指すが、Asn297はまた、抗体におけるマイナーな配列変異に起因して、297位から約±3アミノ酸の上流又は下流、すなわち、294~300位の間に位置してもよい。このようなフコシル化変異体は、ADCCの機能を改善している可能性がある。例えば、米国特許出願公開第2003/0157108号(Presta, L.)；米国特許出願公開第2004/0093621号(協和発酵工業株式会社)を参照。

20

「脱フコシル化」又は「フコース欠乏」抗体変異体に関する刊行物の例としては以下：米国特許出願公開第2003/0157108号；国際公開第2000/61739号；国際公開第2001/29246号；米国特許出願公開第2003/0115614号；米国特許出願公開第2002/0164328号；米国特許出願公開第2004/0093621号；米国特許出願公開第2004/01322140号；米国特許出願公開第2004/0110704号；米国特許出願公開第2004/0110282号；米国特許出願公開第2004/0109865号；国際公開第2003/085119号；国際公開第2003/084570号；国際公開第2005/035586号；国際公開第2005/035778号；国際公開第2005/053742号；国際公開第2002/031140号；Okazakiら、J. Mol. Biol. 336:1239-1249(2004)；Yamane-Ohnukiら、Biotech. Bioeng. 87:614(2004)が挙げられる。脱フコシル化抗体を産生することができる細胞株の例としては、タンパク質フコシル化が欠損したLec13 CHO細胞(RipkaらArch. Biochem. Biophys. 249:533-545(1986)；米国特許出願公開第2003/0157108A1号、Presta, L.；及び国際公開第2004/056312A1号、Adamsら、特に実施例11)、及びノックアウト細胞株、例えばアルファ-1、6-フコシルトランスフェラーゼ遺伝子、FUT8、ノックアウトCHO細胞(例えば、Yamane-OhnukiらBiotech. Bioeng. 87:614(2004)；Kanda, Y.ら、Biotechnol. Bioeng., 94(4):680-688(2006)；及び国際公開第2003/085107号を参照)が挙げられる。

30

40

【0337】

例えば、抗体のFc領域に結合した二分オリゴ糖がGlcNAcによって二分されている二分オリゴ糖を有する抗体変異体がさらに提供される。そのような抗体変異体は、低減されたフコシル化及び/又は改善されたADCC機能を有していてもよい。そのような抗体変異体の例は、例えば、国際公開第2003/011878(Jean-Mairet

50

ら）；米国特許第6,602,684号（Umanaら）；及び米国特許出願公開第2005/0123546号（Umanaら）に記載されている。Fc領域に付着したオリゴ糖の少なくとも1つのガラクトース残基を有する抗体変異体も提供される。このような抗体変異体は、CDCの機能を改善している可能性がある。このような抗体変異体は、例えば、国際公開第1997/30087号（Patelら）；国際公開第1998/58964号（Raju, S.）；及び国際公開第1999/22764号（Raju, S.）に記載されている。

【0338】

(iii) Fc変異体

特定の実施形態において、1つ又はそれを超えるアミノ酸修飾が、本明細書中に提供される処置方法において使用される抗体（例えば、抗CD79b抗体又は抗CD20抗体）のFc領域に導入され得、それにより、Fc領域変異体が作製される。Fc領域変異体は、1つ以上のアミノ酸位置でのアミノ酸修飾（例えば、置換）を含むヒトFc領域配列（例えば、ヒトIgG1、IgG2、IgG3又はIgG4 Fc領域）を含んでいてもよい。

【0339】

特定の実施形態では、本発明は、全てではないが、いくつかのエフェクター機能を有することにより、インビボでの抗体の半減期が重要ではあるが、特定のエフェクター機能（補体及びADCCなど）が不要又は有害である用途に望ましい候補となる抗体変異体を企図する。CDC及び／又はADCC活性の低下／消失を確認するために、インビトロ及び／又はインビボの細胞毒性アッセイを実施することができる。例えば、Fc受容体（Fc receptor: FcR）結合アッセイを行って、抗体がFcγR結合を欠く（故にADCC活性を欠く可能性が高い）が、FcRn結合能力を保持していることを確認することができる。ADCCを媒介するための主要な細胞であるNK細胞は、Fc（RIIIのみを発現するが、一方で単球は、Fc（RI、Fc（RII、及びFc（RIIIを発現する。造血細胞におけるFcRの発現については、Ravetch and Kinet, Annu. Rev. Immunol. 9:457-492（1991）の第464頁の表3に要約されている。目的の分子のADCC活性を評価するためのインビトロアッセイの非限定的な例は、米国特許第5,500,362号（例えば、Hellstrom, I.ら、Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 83:7059-7063（1986）を参照）、及びHellstrom, I.ら、Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 82:1499-1502（1985）；米国特許第5,821,337号（Bruggemann, M.ら、J. Exp. Med. 166:1351-1361（1987）を参照）に記載される。又は、非放射性アッセイ方法を使用してもよい（例えば、フローサイトメトリ（Cell Technology, Inc. Mountain View, CA）のためのACTI（商標）非放射性細胞毒性アッセイ、及びCytotox 96（登録商標）非放射性細胞毒性アッセイ（Promega、ウィスコンシン州マディソン）を参照）。そのようなアッセイに有用なエフェクター細胞としては、末梢血単核球（PBMC: peripheral blood mononuclear cell）及びナチュラルキラー（Natural Killer: NK）細胞が挙げられる。代替的又は追加的に、関心のある分子のADCC活性は、インビボ、例えば、Clynesら、Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 95:652-656（1998）に開示されているような動物モデルで評価することができる。また、抗体がC1qに結合することができず、CDC活性を欠いていることを確認するために、C1q結合アッセイを実施してもよい。例えば、国際公開第2006/029879号及び国際公開第2005/100402号のC1q及びC3c結合ELISAを参照。補体活性化を評価するため、CDCアッセイを実施してもよい（例えば、Gazzano-Santorら、J. Immunol. Methods 202:163（1996）；Cragg, M. S.ら、Blood 101:1045-1052（2003）；及び、Cragg, M. S. and M. J. Glennie, Blood 103:2738-2743

10

20

30

40

50

(2004)を参照)。FcRn結合及びインビボクリアランス／半減期の判定はまた、当技術分野で公知の方法を使用して行うことができる(例えば、Petkova, S. B.ら、Int'l. Immunol. 18(12):1759-1769(2006)を参照)。

【0340】

エフェクター機能が低下した抗体としては、Fc領域の残基238、265、269、270、297、327及び329の1つ以上の置換を有する抗体が挙げられる(米国特許第6,737,056号)。このようなFc変異体としては、アミノ酸位置265、269、270、297及び327のうち2つ以上での置換を有するFc変異体が挙げられ、残基265及び297がアラニンに置換されている、いわゆる「DANA」Fc変異体を含む(米国特許第7,332,581号)。

10

【0341】

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

【0342】

特定の実施形態では、抗体変異体は、ADCCを改善する1つ以上のアミノ酸置換、例えば、Fc領域の298、333、及び／又は334位(残基のEUナンバリング)での置換を有するFc領域を含む。

【0343】

いくつかの実施形態では、例えば、米国特許第6,194,551号、国際公開第99/51642号、及びIdusogieら、J. Immunol. 164:4178-4184(2000)に記載されるように、変更された(すなわち、改善されたか、又は減少したかのいずれか)C1q結合及び／又は補体依存性細胞毒性(CDC)をもたらす変更が、Fc領域において行われる。

20

【0344】

半減期が増大し、母体IgGを胎児に移入する役割を果たす新生児型Fc受容体(FcRn)(Guyerら、J. Immunol. 117:587(1976)及びKimら、J. Immunol. 24:249(1994))への結合が向上した抗体が、米国特許出願公開第2005/0014934A1号(Hintonら)に記載されている。これらの抗体は、Fc領域とFcRnとの結合を改善する1つ以上の置換をその中に有するFc領域を含む。このようなFc変異体としては、Fc領域残基:238、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424又は434のうち1つ以上における置換、例えば、Fc領域残基434の置換を伴うもの(米国特許第7,371,826号)が挙げられる。

30

【0345】

Fc領域の変異体の他の例に関して、Duncan&Winter, Nature 322:738-40(1988)；米国特許第5,648,260号；米国特許第5,624,821号；及び国際公開第94/29351号も参照されたい。

40

【0346】

(iv) システイン操作抗体変異体

特定の実施形態では、本明細書で提供される処置方法で使用される抗CD79b抗体又は抗CD20抗体の1つ又は複数の残基がシステイン残基で置換されたシステイン操作抗体、例えば「thioMAb」を作製することが望ましい場合がある。特定の実施形態では、置換された残基は、抗体のアクセス可能な部位に存在する。これらの残基をシステインで置換することにより、反応性チオール基は、それによって抗体のアクセス可能な部位に配置され、本明細書に更に記載されるように、抗体を薬物部位又はリンカー薬物部位等のような他の部位に複合して免疫複合体を作成するために使用することができる。特定の実施形態では、以下の残基のうちの任意の1つ以上がシステインで置換されていてもよい

50

：軽鎖のV205（Kabataナンバリング）、重鎖のA118（EUNナンバリング）、及び重鎖Fc領域のS400（EUNナンバリング）。システイン操作抗体は、例えば、米国特許第7,521,541号に記載されるように生成され得る。

【0347】

（v）抗体誘導体

特定の実施形態では、本明細書で提供される処置方法で使用される抗体（例えば、抗CD79b抗体又は抗CD20抗体）は、当技術分野で公知であり容易に入手可能なさらなる非タンパク質性部分を含有するようにさらに修飾され得る。抗体の誘導体化に適した部位としては、水溶性ポリマーが挙げられるが、これらに限定されるものではない。水溶性ポリマーの非限定的な例としては、ポリエチレングリコール（PEG）、エチレングリコール／プロピレングリコールのコポリマー、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリー１，３－ジオキソラン、ポリー１，３，６－トリオキサン、エチレン／無水マレイン酸コポリマー、ポリアミノ酸（ホモポリマー又はランダムコポリマーのいずれか）、及びデキストラン又はポリ（*n*-ビニルピロリドン）ポリエチレングリコール、プロプロピレン（propylene）グリコールホモポリマー、プロリプロピレン（prolypropylene）オキシド／エチレンオキシドコポリマー、ポリオキシエチル化ポリオール（例えば、グリセロール）、ポリビニルアルコール、並びにそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。ポリエチレングリコールプロピオンアルデヒドは、水中でのその安定性のため、製造時に有利であり得る。ポリマーは、任意の分子量であってもよく、分岐していても、分岐していなくてもよい。抗体に付着しているポリマーの数は様々であり、複数のポリマーが付着している場合には、それらは同じ分子であっても、異なった分子であってもよい。一般に、誘導体化のために使用されるポリマーの数及び／又はタイプは、限定するものではないが、改良される抗体の特定の特性又は機能、抗体誘導体が定義された条件下で治療に使用されるかどうか等の考慮事項に基づいて決定することができる。

【0348】

別の実施形態では、放射線への曝露によって選択的に加熱され得る抗体及び非保護性部位のコンジュゲートが提供される。一実施形態では、非保護性部分はカーボンナノチューブである（Kamra, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:11600-11605 (2005)）。放射線は、任意の波長であってもよく、通常の細胞に害を与えないが、抗体非保護性部位に近位の細胞が死滅する温度まで非保護性部位を加熱する波長を含むが、これらに限定されない。

【0349】

H. 組換え方法及び組成物

抗体は、例えば、米国特許第4,816,567号に記載される組換え法及び組成物を使用して生成されてもよい。一実施形態において、本明細書に記載される抗体をコードする単離核酸が提供される。そのような核酸は、抗体のVLを含むアミノ酸配列及び／又はVHを含むアミノ酸配列（例えば、抗体の軽鎖及び／又は重鎖）をコードすることができる。更なる実施形態において、そのような核酸を含む1つ又は複数のベクター（例えば、発現ベクター）が提供される。さらなる実施形態では、このような核酸を含む宿主細胞が提供される。そのような一実施形態において、宿主細胞は、以下を含む（例えば、以下を用いて形質転換されている）：（1）抗体のVLを含むアミノ酸配列をコードする核酸と、抗体のVHを含むアミノ酸配列をコードする核酸を含むベクター、又は（2）抗体のVLを含むアミノ酸配列をコードする核酸を含む第1のベクターと、抗体のVHを含むアミノ酸配列をコードする核酸を含む第2のベクターとを含むベクター。一実施形態において、宿主細胞は、真核細胞、例えば、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞又はリンパ球細胞（例えば、Y0、NS0、Sp20細胞）である。一実施形態において、抗体の作製方法が提供され、本方法は、上述される抗体をコードする核酸を含む宿主細胞を、抗体の発現に好適な条件下で培養することと、任意で、抗体を宿主細胞（又は宿主細胞培養培地）から回収することを含む。

【0350】

抗体の組み換え産生に関しては、例えば、上述の抗体をコードする核酸が単離され、宿主細胞内でのさらなるクローニング及び／又は発現のために、1つ以上のベクター中に挿入される。そのような核酸は、従来の手順を使用して（例えば、抗体の重鎖及び軽鎖をコードする遺伝子に特異的に結合することができるオリゴヌクレオチドプローブを使用することによって）、容易に単離し、配列決定することができる。

【0351】

抗体コード化ベクターのクローニング又は発現のための好適な宿主細胞には、本明細書に記載の原核細胞又は真核細胞が含まれる。例えば、抗体は、特に糖鎖修飾やFcエフェクター機能を必要としない場合には、細菌中で産生されてもよい。細菌での抗体断片及びポリペプチドの発現については、例えば、米国特許第5,648,237号、同第5,789,199号、及び同第5,840,523号を参照されたい。（*E. coli*における抗体断片の発現を記載するCharlton, *Methods in Molecular Biology*, Vol. 248 (B. K. C. Lo編, Humana Press, Totowa, NJ, 2003)、pp. 245-254も参照されたい。）発現後、抗体は、適切なフラクション中の細菌細胞ペーストから単離されてもよく、更に精製されてもよい。

【0352】

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

【0353】

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

【0354】

植物細胞培養物も、宿主として利用することができる。例えば、米国特許第5,959,177号、同第6,040,498号、同第6,420,548号、同第7,125,978号及び同第6,417,429号（トランスジェニック植物で抗体を産生するためのPLANTIBODIES（商標）技術を記載している）を参照。

【0355】

脊椎動物細胞も、宿主として使用されてもよい。例えば、懸濁物中で成長するように適合した哺乳動物細胞株が有用な場合がある。有用な哺乳動物宿主細胞株の他の例は、SV40 (COS-7) によって形質転換されたサル腎臓CV1株；ヒト胎児腎臓系統（例えば、「Grahamら」*J. Gen Virol.* 36:59 (1977) {tc「Grahamら」*J. Gen Virol.* 36:59 (1977)」\fD}」に記載の293細胞又は293細胞）；ベビーハムスター腎臓細胞 (BHK)；マウスセルトリ細胞（例えば、「Mather, *Biol. Reprod.* 23:243-251 (1980) {tc「Mather, *Biol. Reprod.* 23:243-251 (1980)」\fD}」に記載のTM4細胞）；サル腎臓細胞 (CV1)；アフリカミドリザル腎臓細胞 (VERO-76)；ヒト子宮頸癌細胞 (HELA)；イヌ腎臓細胞 (MDCK；バッファローラット肝細胞 (BRL 3 A)；ヒト肺細胞 (W138)；ヒト肝細胞 (Hep G2)；マウス乳腺腫瘍 (MMT 060562)；例えば、Matherら、*Annals N. Y. Acad. Sci.* 383:44-68 (1982)に記載のTRI細胞；MRC 5細胞；及びFS4細胞である。他の有用な哺乳動物宿主細胞株としては、D

HFR-CHO細胞を含むチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞（Ur laubら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216（1980））；及びY0、NS0及びSp2/0などの骨髓腫細胞株が挙げられる。抗体産生に適した特定の哺乳類宿主細胞株のレビューについては、例えば、Yazaki and Wu, Methods in Molecular Biology, Vol. 248 (B. K. C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ), pp. 255-268（2003）。

【0356】

I. アッセイ

本明細書で提供される処置方法で使用される抗体（例えば、抗CD79b抗体又は抗CD20抗体）は、当技術分野で公知の様々なアッセイによって、それらの物理的／化学的特性及び／又は生物学的活性について同定、スクリーニング、又は特徴付けすることができる。

【0357】

1つの態様では、本明細書中に提供される処置方法において使用される抗体（例えば、抗CD79b抗体又は抗CD20抗体）が、その抗原結合活性について、例えば、ELISA、BIACore（登録商標）、FACS又はウエスタンブロットなどの公知の方法によって試験される。

【0358】

別の態様では、競合アッセイを使用して、標的抗原への結合について本明細書に記載の抗体のいずれかと競合する抗体を同定することができる。ある特定の実施形態では、かかる競合抗体は、本明細書に記載される抗体によって結合される、同じエピトープ（例えば、直線状又は立体配座エピトープ）に結合する。抗体が結合するエピトープをマッピングするための詳細な例示の方法が、Morris（1996）' ' Epitope Mapping Protocols, ' ' in Methods in Molecular Biology vol. 66（Humana Press, Totowa, NJ）に提供されている。

【0359】

例示的な競合アッセイでは、固定化された抗原は、抗原に結合する第1の標識抗体（例えば、本明細書に記載される任意の抗体）、及び抗原への結合について第1の抗体と競合するその能力について試験されている第2の非標識抗体を含む溶液中でインキュベートされる。第2の抗体は、ハイブリドーマ上清中に存在していてもよい。対照として、固定化された抗原を、第1の標識抗体を含むが第2の非標識抗体を含まない溶液中でインキュベートする。第1の抗体の抗原への結合を許容する条件下でのインキュベーション後、過剰な非結合抗体を除去し、固定化された抗原に関連する標識の量を測定する。固定化された抗原に関連する標識の量が、対照試料と比較して試験試料中で実質的に減少している場合、それは、第2の抗体が抗原への結合について第1の抗体と競合していることを示す。Harlow and Lane（1988）Antibodies: A Laboratory Manual ch. 14（Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY）を参照。

【0360】

VIII. 医薬製剤

本明細書に記載の方法のいずれかで使用するための本明細書に記載の任意の薬剤（例えば、抗CD79b免疫複合体、抗CD20剤及び免疫調節剤）の医薬製剤は、所望の純度を有するそのような薬剤（複数可）を1つ以上の任意の薬学的に許容され得る担体（Remington's Pharmaceutical Sciences、第16版、Osol, A. Ed.（1980））と、凍結乾燥製剤又は水溶液の形態で混合することによって調製される。薬学的に許容され得る担体は、一般的に、採用される用量及び濃度において受領者に無毒であり、以下を含むが、これらに限定されるものではない：リン酸塩、クエン酸塩、及び他の有機酸のような緩衝剤；アスコルビン酸及びメチオニンを含む酸化

防止剤；防腐剤（例えば、塩化オクタデシルジメチルベンジルアンモニウム；塩化ヘキサメトニウム；塩化ベンザルコニウム；塩化ベンゼトニウム；フェノール、ブチル又はベンジルアルコール；メチル又はプロピルパラベン等のアルキルパラベン；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール；3-ペンタノール；及びm-クレゾール）；低分子量（約10残基未満）ポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチン、又は免疫グロブリン等のタンパク質；ポリビニルピロリドン等の親水性ポリマー；グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、又はリジン等のアミノ酸。単糖類、二糖類、及びグルコース、マンノース、又はデキストリンを含む他の炭水化物；EDTAのようなキレート剤；ショ糖、マンニトール、トレハロース又はソルビトールのような糖類；ナトリウムのような塩形成対イオン；金属錯体（例えば、Zn-タンパク質錯体）；及び／又はポリエチレングリコール（PEG）等の非イオン性界面活性剤。本明細書における例示的な薬学的に許容可能な担体は、可溶性の中性活性ヒアルロニダーゼ糖タンパク質（SHASEGP）、例えば、rHuPH20（HYLENEX（登録商標）、Baxter International, Inc.）等のヒト可溶性PH-20ヒアルロニダーゼ糖タンパク質等の介在性薬物分散剤を更に含む。rHuPH20を含む、ある特定の例示的なSHASEGP及び使用法は、米国特許出願公開第2005/0260186号及び同第2006/0104968号に記載される。一態様では、SHASEGPを、1つ以上の更なるグリコサミノグリカナーゼ（例えば、コンドロイチナーゼ）と組み合わせる。

【0361】

例示的な凍結乾燥抗体又は免疫複合体製剤は、米国特許第6,267,958号に記載されている。水性抗体又は免疫コンジュゲート製剤には、米国特許第6,171,586号及び国際公開第2006/044908号に記載されるものが含まれ、後者の製剤はヒスチジン-酢酸緩衝液が含まれる。

【0362】

本明細書の製剤はまた、処置される特定の適応症に必要な応じて2つ以上の活性成分を含んでもよく、好ましくは、互いに悪影響を及ぼさない相補的な活性を有するものを含んでもよい。

【0363】

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

【0364】

徐放性調製物を調製してもよい。徐放性調製物の好適な例としては、抗体又は免疫複合体を含む固体疎水性ポリマーの半透性マトリックスが挙げられ、これらのマトリックスは、成形物品、例えば、フィルム又はマイクロカプセルの形態である。

【0365】

インピボ投与に使用される製剤は一般に、滅菌される。滅菌性は、例えば、滅菌濾過膜によりフィルタにかけることによって、容易に達成され得る。

【0366】

抗CD79免疫複合体を含む医薬製剤に関するさらなる詳細は、国際公開第2009/099728号パンフレットに提供されており、その内容は、参照によりその全体が本明細書に明示的に組み込まれる。

【0367】

IX. キット及び製品

別の実施形態では、抗CD79b免疫複合体（例えば、本明細書中に記載のもの）及び少なくとも1つのさらなる薬剤を含む製造品又はキットが提供される。いくつかの実施形

10

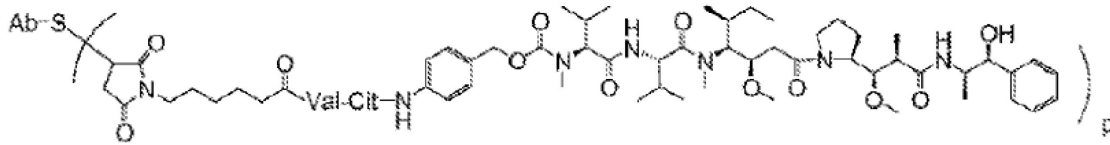
20

30

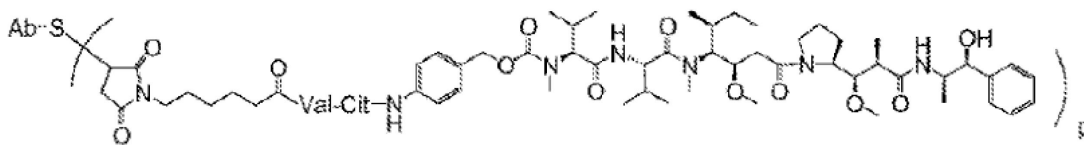
40

50

態では、少なくとも1つの追加の薬剤は、免疫調節剤（レナリドミドなど）及び抗CD20抗体（オビヌツズマブ又はリツキシマブなど）である。いくつかの実施形態において、製造品又はキットは、個体におけるB細胞増殖性障害（例えば、FL、例えば、再発性／難治性FL）を処置するために、又はその進行を遅延させるために、抗CD79b免疫複合体を、少なくとも1つのさらなる薬剤、例えば免疫調節剤（例えば、レナリドミド）及び抗CD20抗体（例えば、オビヌツズマブ又はリツキシマブ）と併せて使用するための説明書を含む添付文書をさらに含む。当技術分野で公知の抗CD79b免疫複合体及び抗癌剤のいずれも、製造品又はキットに含まれ得る。いくつかの実施形態では、キットは、以下の式を含む免疫複合体を含む



式中Abは、(i) 配列番号21のアミノ酸配列を含むHVR-H1；(ii) 配列番号22のアミノ酸配列を含むHVR-H2；(iii) 配列番号23のアミノ酸配列を含むHVR-H3；(iv) 配列番号24のアミノ酸配列を含むHVR-L1；(v) 配列番号25のアミノ酸配列を含むHVR-L2；及び(vi) 配列番号26のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む抗CD79b抗体であり、pは1～8である。いくつかの実施形態では、キットは、以下の式を含む免疫複合体を含む



【0368】

（式中、Abは、(i) 配列番号19のアミノ酸配列を含むVHを含む重鎖と、(ii) 配列番号20のアミノ酸配列を含むVLを含む軽鎖とを含み、pが2～5である抗CD79b抗体である）。いくつかの実施形態では、pは3～4、例えば3.5である。いくつかの実施形態では、免疫複合体は、配列番号36のアミノ酸配列を含む重鎖を含む抗CD79b抗体を含み、軽鎖は、配列番号35のアミノ酸配列を含む。一定の実施形態では、抗CD79b免疫複合体は、Ab-MC-vc-PAB-MMAEの構造を含む。いくつかの実施形態では、抗CD79b免疫複合体は、ポラツズマブベドチン（CAS番号1313206-42-6）である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの追加の薬剤は、免疫調節剤（レナリドミドなど）及び抗CD20抗体（オビヌツズマブ又はリツキシマブなど）である。

【0369】

いくつかの実施形態では、キットは、本明細書で提供される方法による個体（例えば、本明細書に記載の1つ又は複数の特徴を有する個体）のFLの処置に使用するものである。

【0370】

いくつかの実施形態において、抗CD79b免疫複合体、免疫調節剤（例えば、レナリドミド）及び抗CD20抗体（例えば、オビヌツズマブ又はリツキシマブ）は、同じ容器又は別個の容器に入っている。好適な容器としては、例えば、ボトル、バイアル、袋、及びシリンジが挙げられる。容器は、ガラス、プラスチック（ポリ塩化ビニル若しくはポリオレフィン等）、又は金属合金（ステンレス鋼若しくはハステロイ等）等の様々な材料から形成され得る。いくつかの実施形態では、容器は、製剤を保持し、容器上のラベル又は容器に関連するラベルは、使用上の指示を示し得る。製品又はキットは、他の緩衝液、希釈

剤、フィルタ、針、シリンジ、及び使用上の指示を有する添付文書等の商業的視点及び使用者の視点から望ましい他の材料を更に含み得る。いくつかの実施形態では、製品は、別の薬剤（例えば、化学療法剤及び抗新生物薬）のうちの１種以上を更に含む。１種以上の薬剤に好適な容器としては、例えば、ボトル、バイアル、袋、及びシリンジが挙げられる。

【表 X】

表 X：アミノ酸配列

名称	配列	配列番号
ヒトCD79b前駆体；Ac c. 番号NP_000617. 1；シグナル配列＝アミノ酸1 ～28	RFIARKRGFT VKMHCYMNSA SGNVSWLWKQ EMDENPQQLK LEKGRMEESQ NESLATLTIQ GIRFEDNGIY FCQQKCNNTS EVYQGCSTEL RVMGFSTLAQ LKQRNTLKDQ IIMIQTLII LFIIIVPIFL LDKDDSKAGM EEDHTYEGLD IDQTATYEDI VTLRTGEVKW SVGEHPGQE	1
ヒト成熟CD79b、シグナル 配列を含まない、アミノ酸29 ～229	AR SEDRYRNPKG SACSRIWQSP RFIARKRGFT VKMHCYMNSA SGNVSWLWKQ EMDENPQQLK LEKGRMEESQ NESLATLTIQ GIRFEDNGIY FCQQKCNNTS EVYQGCSTEL RVMGFSTLAQ LKQRNTLKDQ IIMIQTLII LFIIIVPIFL LDKDDSKAGM EEDHTYEGLD IDQTATYEDI VTLRTGEVKW SVGEHPGQE	2
mMAb抗CD20抗体B-L y1のVH	Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Tyr Ser Trp Met Asn Trp Val Lys Leu Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr Met Gln Leu Thr Ser Leu Thr Ser Val Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala	3
mMAb抗CD20抗体B-L y1のVL	Asn Pro Val Thr Leu Gly Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Val Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Arg Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg	4
GA101 HVR-H1	Gly Tyr Ala Phe Ser Tyr	5
GA101 HVR-H2	Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp	6
GA101 HVR-H3	Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr	7
GA101 HVR-L1	Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr	8
GA101 HVR-L2	Gln Met Ser Asn Leu Val Ser	9
GA101 HVR-L3	Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr	10
GA101 VH	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Tyr Ser Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	11
GA101 VL	Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Val Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val	12

10

20

30

40

50

GA101 重鎖	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Tyr Ser Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly	1 3
GA101 軽鎖	Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Val Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys	1 4
ヒト化B-Ly1抗体のVH (B-HH2)	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Tyr Ser Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	1 5

10

20

30

40

ヒト化B-L y 1 抗体のVH (B-HH3)	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Tyr Ser Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	1 6
ヒト化B-L y 1 重鎖	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYAFS YSWINWVRQA PGQGLEWMGR IFPGDGDY NGKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARNV FDGYWLVYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TTPAVLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY ICNVNHKPSN TKVDKKVEPK SCDKHTCPCP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK DTLMISSRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREQYNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG	1 7
ヒト化B-L y 1 軽鎖	DIVMTQTPLS LPVTPGEPAS ISCRSSKSL LHSNGITYLYW YLQKPGQSPQ LLIYQMSNLV SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCAQNLELP YTFGGGTKVE IKRTVAAPSV FI FPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYYPREAK VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDYSL SSSLTSLKAD YEKHKVYACE VTHQGLSSPV TKSFNREGC	1 8
h uMA7 9 b v 2 8 重鎖可変 領域	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYTFS SYWIEWVRQA PGKGLEWIGE ILPGGGDTNY NEIFKGRATF SADTSKNATY LQMNSLRAED TAVYYCTTRV PIRLDYWGQG TLVTVSS	1 9
h uMA7 9 b v 2 8 軽鎖可変 領域	DIQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCASQSVD YEGDSFNLWY QQKPGKAPKL LIYAASNLES GVPSRFSGSG SGTDFTLTIS SLQPEDFATY YCQQSNEDPL TFGQGTKVEI KR	2 0
h uMA7 9 b v 2 8 HVR H 1	GYTFSSYWIE	2 1
h uMA7 9 b v 2 8 HVR H 2	GEILPGGGDTNYNEIFKG	2 2
h uMA7 9 b v 2 8 HVR H 3	TRRVPIRLDY	2 3
h uMA7 9 b v 2 8 HVR L 1	KASQSVDYEGDSFLN	2 4
h uMA7 9 b v 2 8 HVR L 2	AASNLES	2 5
h uMA7 9 b v 2 8 HVR L 3	QQSNEDPLT	2 6
h uMA7 9 b v 2 8 重鎖 (H C) フレームワーク領域 (F R) 1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS	2 7
h uMA7 9 b v 2 8 HC FR 2	WVRQAPGKLEWI	2 8
h uMA7 9 b v 2 8 HC FR 3	RATFSADTSKNATY LQMNSLRAEDTAVYYC	2 9
h uMA7 9 b v 2 8 HC FR 4	WGQGLTVTVSS	3 0
h uMA7 9 b v 2 8 軽鎖 (L C) FR 1	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC	3 1

10

20

30

40

50

h uMA79b v 28 LC FR 2	WYQQKPGKAPKLLIY	3 2
h uMA79b v 28 LC FR 3	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	3 3
h uMA79b v 28 LC FR 4	FGQGTKVEIKR	3 4
h uMA79b v 28 軽鎖 (I g K)	DIQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQSVD YEGDSFLNWK QQKPGKAPKL LIYAASNLES GVPSRFSGSG SGTDFTLTIS SLQPEDFATY YCQQSNEDPL TFGQGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSL STLTLKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC	3 5
h uMA79b v 28 重鎖 (I g G 1)	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYTFS SYWIEWVRQA PGKGLEWIGE ILPGGDTNY NEIFKGRATF SADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCTRRV PIRLDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVTVTPS SSLGTQTYIC NVNHHKPSNTK VDKKVEPKSC DKHTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSTIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSPG	3 6
h uMA79b v 28 A11 8 C システム操作重鎖 (I g G 1)	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYTFS SYWIEWVRQA PGKGLEWIGE ILPGGDTNY NEIFKGRATF SADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCTRRV PIRLDYWGQG TLVTVSSCST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVTVTPS SSLGTQTYIC NVNHHKPSNTK VDKKVEPKSC DKHTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSTIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSPG	3 7
h uMA79b v 28 V20 5 C システム操作軽鎖 (I g K)	DIQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQSVD YEGDSFLNWK QQKPGKAPKL LIYAASNLES GVPSRFSGSG SGTDFTLTIS SLQPEDFATY YCQQSNEDPL TFGQGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSL STLTLKADY EKHKVYACEV THQGLSSPCT KSFNRGEC	3 8
h uMA79b v 28 S40 0 C システム操作重鎖 (I g G 1)	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYTFS SYWIEWVRQA PGKGLEWIGE ILPGGDTNY NEIFKGRATF SADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCTRRV PIRLDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVTVTPS SSLGTQTYIC NVNHHKPSNTK VDKKVEPKSC DKHTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSTIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDC DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSPGK	3 9

10

20

30

40

ヒト化B-L y 1 抗体のVH (B-HH 4)	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Tyr Ser Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	4 0
ヒト化B-L y 1 抗体のVH (B-HH 5)	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Tyr Ser Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	4 1
ヒト化B-L y 1 抗体のVH (B-HH 6)	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Tyr Ser Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	4 2
ヒト化B-L y 1 抗体のVH (B-HH 7)	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Tyr Ser Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	4 3
ヒト化B-L y 1 抗体のVH (B-HH 8)	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Tyr Ser Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	4 4
ヒト化B-L y 1 抗体のVH (B-HH 9)	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Tyr Ser Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	4 5
ヒト化B-L y 1 抗体のVH (B-HL 8)	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Ser Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	4 6

10

20

30

40

ヒト化B-L y 1 抗体のVH (B-HL 1 0)	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Ser Tyr Ser Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	4 7
ヒト化B-L y 1 抗体のVH (B-HL 1 1)	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Ser Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	4 8
ヒト化B-L y 1 抗体のVH (B-HL 1 2)	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Ser Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	4 9
ヒト化B-L y 1 抗体のVH (B-HL 1 3)	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Ser Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	5 0
ヒト化B-L y 1 抗体のVH (B-HL 1 4)	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Lys Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Ser Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	5 1
ヒト化B-L y 1 抗体のVH (B-HL 1 5)	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Ser Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	5 2
ヒト化B-L y 1 抗体のVH (B-HL 1 6)	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Val Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Ser Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	5 3

10

20

30

40

50

ヒト化B-L y 1 抗体のVH (B-HL 1 7)	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Ser Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	5 4
ヒト化B-L y 1 抗体のVL (B-KV I)	Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Val Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val	5 5

10

【0371】

本明細書は、当業者が本発明を実践することを可能にするのに十分なものであるとみなされる。本明細書に示されて説明される修正に加えて、本発明の様々な修正は、前述の説明から当業者に明らかになり、それらは添付の特許請求の範囲内のものである。本明細書で引用される全ての公報、特許、及び特許出願は、あらゆる目的のために参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

20

【実施例】

【0372】

以下は、本開示の方法及び組成物の実施例である。先に与えた一般的な説明を考慮すると、種々の他の実施形態が実施されてもよいことは理解される。

【0373】

実施例1：再発性又は難治性濾胞性リンパ腫（FL）における抗CD20抗体（オビヌツズマブ）及びレナリドミドと組み合わせた抗CD79b免疫複合体（ポラツズマブベドチン）

濾胞性リンパ腫（FL）の処置は進歩しているが、かなりの数の患者が再発するか、又は進行若しくは処置関連毒性で死亡する。いくつかの先行処置を受けた後に再発する患者は、より多くの骨髄毒性に耐えることができず、それによって処置選択肢が制限される可能性がある。再発する疾患を有する患者及び第一選択療法中又は後に難治性疾患を発症する患者のための安全かつ有効な治療法の継続的な開発が必要とされている。

30

【0374】

この第Ib／II相非盲検多施設非ランダム化用量漸増試験では、再発性又は難治性（R／R）FLを有する患者において、ポラツズマブベドチン（抗CD79b（huMA79b.v28）-MC-vc-PAB-MMAE ADC（DCDS4501A）又はPola）及びレナリドミド（Len）（G+Pola+Len）と組み合わせたオビヌツズマブ（GA101又はG）からなる誘導処置、続いてレナリドミドと組み合わせたオビヌツズマブによる誘導後処置の安全性、有効性及び薬物動態が評価された。この試験には、初期用量漸増期と、それに続く拡大期が含まれ、その間、ポラツズマブベドチン及びレナリドミドは推奨される第II相用量（RP2D）で投与された。

40

【0375】

応答を、改訂／修正 Lugano 2014基準（Cheson ら（2014）J. Clin. Oncol. 32（27）：3059－3068）を使用して、独立検証委員会（IRC）及び研究者によって決定した。一次有効性エンドポイントは、応答のIRC評価に基づいた。試験全体を通して、及び試験処置の最後の投与後少なくとも90日間、有害事象について患者を綿密に監視した。オビヌツズマブ、ポラツズマブベドチン、及びレナリドミドの薬物動態（PK）特性を特徴付けるために、試験処置を施す前及び間の様

50

々な時点で血液試料を得た。

【0376】

試験の目的

主要な有効性の目的

この試験に関する主要な有効性の目的は、以下のエンドポイントに基づいて、G + P o l a + L e n による誘導処置の有効性を評価することであった：

●悪性リンパ腫に対する改訂／修正 L u g a n o 応答基準（C h e s o n ら、2014）、以下、改訂／修正 L u g a n o 2014 基準又は修正 L u g a n o 2014 基準と呼ばれる基準を使用して、陽電子放射断層撮影法（P E T）及びコンピュータ断層撮影法（C T）スキャン（P E T－C T）に基づいて I R C によって判定された、誘導終了時（E O I）に完全奏効（C R）を示した参加者の割合。

10

【0377】

改訂／修正 L u g a n o 2014 基準は、スクリーニング時に骨髄関与を有する患者について正常な骨髄を必要とする（形態によって不確定である場合、免疫組織化学は陰性であるべきである）。さらに、P E T－C T に基づく部分奏効（P R）の指定は、P R に対する P E T－C T に基づく奏効基準に加えて、C R 又は P R に対する C T に基づく奏効基準が満たされることを必要とする。

【0378】

副次的有効性の目的

この試験の副次的有効性の目的は、以下のエンドポイントに基づいて、G + P o l a + L e n による誘導処置及び G + L e n による維持処置の有効性を評価することであった：

20

●P E T－C T スキャンに基づいて治験責任医師が決定した E O I 時の C R。
●C T スキャンのみに基づいて I R C 及び治験責任医師によって決定された E O I 時の C R。
●P E T－C T スキャンに基づいて I R C 及び治験責任医師によって決定された E O I 時の客観的応答（C R 又は P R と定義）。
●C T スキャンのみに基づいて I R C 及び治験責任医師によって決定された E O I 時の客観的応答（C R 又は P R と定義）。
●C T スキャンのみに基づいて治験責任医師によって決定された、試験中の C R 又は P R の最良応答。

30

【0379】

探索有効性の目的

この試験の探索有効性の目的は、以下のエンドポイントに基づいて G + P o l a + L e n の長期有効性を評価することであった：

●E O I において陽性 P E T スキャンを受けた患者について：P E T－C T スキャンに基づいて I R C 及び治験責任医師によって決定された 12 ヶ月での C R。
●P F S は、試験処置の開始（サイクル 1、誘導期の 1 日目）から、治験責任医師によって C T スキャンのみに基づいて決定された疾患の進行若しくは再発の最初の発生又は任意の原因による死亡までの時間と定義される。
●無事象生存期間（E F S）は、試験処置の開始から、C T スキャン単独に基づいて治験責任医師によって決定された疾患の進行又は再発を含む任意の処置失敗、新規抗リンパ腫療法の開始、又は任意の原因による死亡までの時間（最初に起こった方）として定義される。
●無病生存期間（D F S）は、C R を達成した患者の中で、C T スキャンのみに基づいて治験責任医師によって決定された、実証された C R の最初の発生から再発又は任意の原因による死亡までの時間（最初に起こった方）として定義される。
●全生存期間（O S）は、試験処置の開始から任意の原因による死亡までの時間として定義される。

40

【0380】

安全目標

50

本試験の安全目標は以下の通りであった。

●以下のエンドポイントに基づいて、固定用量のオビヌツズマブと組み合わせて投与した場合のポラツズマブベドチン及びレナリドミドの推奨第ⅠⅠ相用量（RP2D）を決定すること：

○試験処置の最初のサイクル中のDLTの発生率。

●G + P o l a + L e nの安全性及び忍容性を以下のエンドポイントに基づいて評価すること：

○DLTを含む有害事象の性質、頻度、重症度及びタイミング。

○試験処置投与中及び投与後のバイタルサイン、ECG、及び臨床検査結果の変化。

【0381】

薬物動態学の目的

この試験の薬物動態（PK）の目的は、以下のエンドポイントに基づいて、併用して投与した場合のオビヌツズマブ、ポラツズマブベドチン、及びレナリドミドのPKプロファイルを特徴付けることであった：

●特定の時点で観察された血清オビヌツズマブ濃度。

●特定の時点でのポラツズマブベドチン及び関連する分析物（全抗体、抗体複合モノメチルオーリスタチンE及び非複合モノメチルオーリスタチンE）の観察された血清及び血漿濃度。

●特定の時点で観察された血漿レナリドミド濃度。

【0382】

免疫原性の目的

この試験の免疫原性の目的は、以下のエンドポイントに基づいて、オビヌツズマブ及びポラツズマブベドチンに対する免疫応答を評価することである。

●ベースライン時のヒト抗ヒト抗体（H A H A）の有病率と比較した、試験中のオビヌツズマブに対するH A H Aの発生率。

●ベースラインでの抗治療抗体（A T A）の有病率と比較した、試験中のポラツズマブベドチンに対するA T Aの発生率。

【0383】

この試験の探索的な免疫原性の目的は、以下のエンドポイントに基づいて、H A H AとA T Aとの間の潜在的な関係を評価することであった：H A H A及びA T Aの状態と有効性、安全性、又はPKエンドポイントとの間の相関。

【0384】

バイオマーカーの目的

この試験の探索的バイオマーカーの目的は、以下のエンドポイントに基づいて、試験処置に対する応答を予測する（すなわち、予測バイオマーカー）、より重篤な疾患状態への進行に関連する（すなわち、予後バイオマーカー）、試験処置に対する獲得耐性に関連する、有害事象の発生に対する感受性に関連する、試験処置活性の証拠を提供することができる、リンパ腫生物学又は試験処置作用機序の知識及び理解を高めることができる、又は診断アッセイの改善に寄与することができる非遺伝性バイオマーカーを同定することであった：非遺伝性バイオマーカーと有効性、安全性、薬物動態、又は免疫原性エンドポイントとの間の関連。

【0385】

試験デザイン

患者

選択基準

試験参加のために、全ての患者が以下の基準を満たした：

●18歳以上。

●Eastern Cooperative Group (ECOG) Performance Status (PS) が0～2。

●治験責任医師によって決定される他のより適切な処置選択肢が存在しなかった、抗CD

10

20

30

40

50

20モノクローナル抗体を含む少なくとも1つの以前の化学免疫療法レジメンによる処置後の、再発性又は難治性（R/R）FL（グレード1、2、3a）。

●現地の研究所によって決定された組織学的に実証されたCD20陽性B細胞リンパ腫。

●フルオロデオキシグルコース親和性リンパ腫（すなわち、PET陽性リンパ腫）。

●少なくとも1つの二次元的に測定可能な病変（CTスキャン又は磁気共鳴画像法によるその最大寸法が1.5cm以上）。

●代表的な腫瘍標本及びFLの診断の遡及的な中央確認のための対応する病理報告の利用可能性。保管組織が利用できないか又は許容できない場合、前処理コア針、切除又は切開腫瘍生検が必要であった。細胞学的又は細針吸引試料は許容できなかった。患者が最新の利用可能な生検の時点から試験処置の開始までの間に抗リンパ腫処置を受けた場合、コア針生検の繰り返しが強く推奨された。

【0386】

除外基準

以下の基準のいずれかを満たす患者は、研究登録から除外した：

●グレード3b濾胞性リンパ腫。

●再発又は進行時の既知のCD20陰性状態。

●中枢神経系リンパ腫又は軟髄膜浸潤。

●以前の同種異系幹細胞移植（SCT）。

●サイクル1の1日目の前の100日間以内の自己SCTの完了。

●レナリドミドに対する耐性の病歴又は1年未満の応答期間（以前のレナリドミド含有レジメンに対する応答があった患者について）。

●以下に明記される従来の標準的又は治験中の抗がん療法：

○サイクル1の1日目の前の12ヶ月以内のレナリドミド、フルダラビン、又はアレムツズマブ；第1サイクルの1日目の前の12週間以内の放射性免疫複合体。

○5半減期以内、又はサイクル1の1日目の4週間前のいずれか長い方のモノクローナル抗体又は抗体-薬物コンジュゲート療法。

○サイクル1の1日目の前の2週間以内の放射線療法、化学療法、ホルモン療法、又は標的小分子療法；

●サイクル1の1日目より前に国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）（バージョン4.0）（ウェブサイト：[http://ctep\[dot\]cancer\[dot\]gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc\[dot\]htm](http://ctep[dot]cancer[dot]gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc[dot]htm)で入手可能）に従ってグレード2以下に消散していなかった以前の療法からの臨床的に有意な毒性（脱毛症以外）。

●サイクル1の1日目の前の2週間以内の、プレドニゾン、アザチオプリン、メトトレキサート、サリドマイド及び抗腫瘍壊死因子剤を含むがこれらに限定されない全身免疫抑制薬による処置。

○吸入コルチコステロイド及びミネラルコルチコイドによる処置が許可された。試験処置の開始前にリンパ腫症状の制御のためにコルチコステロイド処置が緊急に必要とされた場合、最大100mg/日のプレドニゾン又は同等物を最大5日間投与したが、全ての腫瘍評価はコルチコステロイド処置の開始前に完了した。

●ヒト化モノクローナル抗体又はマウスモノクローナル抗体に対する重度のアレルギー反応又はアナフィラキシー反応の病歴。

●マウス製品又はオビヌツズマブ、ポラツズマブベドチン若しくはレナリドミド製剤の任意の成分に対する既知の感受性又はアレルギー。

●サリドマイド及びレナリドマイドなどの免疫調節誘導体による以前の処置後の多形紅斑、グレード3以上の発疹又は落屑（水疱形成）の病歴。

●活性細菌、ウイルス、真菌、又は他の感染；再発性又は慢性感染症の病歴を有する患者におけるオビヌツズマブの使用を考慮する場合は注意を払った。

●スクリーニング時にB型肝炎表面抗原（HBsAg）、B型肝炎全コア抗体（HbcAb）又はC型肝炎ウイルス抗体（HCV）が陽性。

10

20

30

40

50

●ヒト免疫不全ウイルス（HIV）陽性状態の既知の病歴。HIV状態が不明な患者については、地域の規制によって要求される場合、スクリーニング時にHIV検査を実施した。

●進行性多巣性白質脳症の病歴。

●サイクル1の1日目の前の28日間以内の生ウイルスワクチンによるワクチン接種。

●プロトコルの遵守又は結果の解釈に影響を及ぼした可能性がある他の悪性腫瘍の病歴であって、以下を除くもの：治療的に処置された子宮頸部の上皮内癌種；乳房の予後良好な腺管上皮内癌種；基底細胞又は扁平細胞皮膚癌；ステージIメラノーマ；低悪性度早期限局性前立腺癌；登録前に2年以上処置なしで寛解状態にあった任意の以前に処置された悪性腫瘍。

●血栓塞栓症（TE）予防のための処置の禁忌。

●現在のグレード>1末梢性ニューロパチー。

●有意な心血管疾患（例えば、ニューヨーク心臓病学会クラスIII又はIVの心疾患、過去6ヶ月以内の心筋梗塞、不安定な不整脈、又は不安定な狭心症）又は有意な肺疾患（閉塞性肺疾患又は気管支攣縮の病歴など）を含む、プロトコルの遵守又は結果の解釈に影響を及ぼした可能性がある有意で制御されていない合併症の証拠。

●サイクル1の1日目の前の28日間以内の診断以外の主要な外科的手順、又は試験の過程で予想される主要な外科的手順。

●不十分な腎機能又は肝機能。

●以下のように定義される、不十分な血液学的機能（基礎リンパ腫に起因しない限り）：ヘモグロビン<9 g/dL、絶対好中球数（ANC）< $1.5 \times 10^9/L$ 、血小板数< $75 \times 10^9/L$ 。

●以下の異常な臨床検査値のいずれか（基礎リンパ腫に起因しない限り）：計算されたクレアチニンクリアランス<50 mL/分（Cockcroft-Gault式を使用）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）>2.5×正常値上限（ULN）、血清総ビリルビン>1.5×ULN（又はギルバート症候群患者では>3×ULN）、治療的抗凝固療法の非存在下でのINR又はPT>1.5×ULN、及びループスアンチコアグラントの非存在下でのPTT又はaPTT>1.5×ULN。

●妊娠中若しくは授乳中、又は試験中に妊娠することを意図している。

○妊娠可能な女性は、治療開始前に2つの陰性血清妊娠試験結果（最小感度、25 mIU/mL）を有していた：サイクル1の1日目の10～14日前及びサイクル1の1日目の24時間以内。

●平均余命3ヶ月未満。

【0387】

試験処置

この試験は、患者がオビヌツズマブをポラツズマブベドチン及びレナリドミドと組み合わせて受ける初期用量漸増期を含んでいた。用量漸増期の後に拡大期が続く、その間に、ポラツズマブベドチン及びレナリドミドをオビヌツズマブと組み合わせてそれらのRP2Dで与えた。EOIにおいてCR、PR又は疾患安定（SD）を達成した患者は、レナリドミド及びオビヌツズマブによる維持処置を受けた。各段階の投与レジメンを以下に記載し、図1に提供する。

【0388】

用量漸増期

FL用量漸増期の目的は、誘導処置として一定用量のオビヌツズマブと組み合わせた場合の、ポラツズマブベドチンのRP2D及びレナリドミドのRP2Dを同定することであった。

【0389】

患者を、最初の処置サイクル（サイクル1の1日目からサイクル2の1日目まで）として定義される用量制限毒性（DLT）評価ウィンドウの間、有害事象について厳密にモニターした。DLT評価期間中にDLTを経験している患者は、処置を継続することが安全

10

20

30

40

50

であり、臨床的利益の可能性があると判定された場合、事象が解決した時点で試験処置を受け続けた。DLT以外の理由でDLT評価ウィンドウを完了する前に試験を中止した患者は、用量漸増決定及びRP2D評価について評価不能とみなされ、その同じ用量レベルで追加の患者に置き換えられた。DLT以外の理由でDLT評価ウィンドウ中に1回若しくは複数回の用量のポラツズマブベドチン若しくはオビヌツズマブ、又は5回連続した1日用量のレナリドミドを逃した患者も置き換えられ、用量漸増決定のために評価不能とみなされた。DLTの評価を混乱させる可能性があるDLT評価ウィンドウ中に支持療法を受けた患者は、メディカルモニタの裁量で交換された。DLTは、処置の最初のサイクル中に起こる以下の事象のいずれか1つとして定義され、試験処置に関連するものとして治験責任医師によって評価され、疾患の進行又は別の明確に特定された原因に起因しない：

- 次の処置サイクルの開始に14日超の遅延をもたらした任意のグレードの有害事象。
- グレード3又は4の注入関連反応（IRR）、72時間以内に治療に応答したグレード3の下痢を除く、任意のグレード3又は4の非血液学的有害事象。
- 前投薬の非存在下で発生し、72時間以内に適切な治療に反応したグレード3の悪心又は嘔吐、7日以内に消散した臨床的TLS（すなわち、クレアチニンが正常値の上限（ULN）の1.5倍以上及び／又は腎機能障害、心不整脈、発作又は突然死）の症状を伴わないグレード3の臨床検査の腫瘍溶解症候群（TLS）、7日以内にグレード2以下に消散したグレード3の疲労、無症候性であり、治験責任医師によって臨床的に有意でないといみなされたグレード3の臨床検査異常、グレード3のALT又はASTの上昇（但し、ALT又はASTのレベルが $8 \times \text{ULN}$ 以下であった場合）、7日以内にグレード2未満（ $< 5 \text{ ULN}$ ）に消散したALT又はASTの上昇、総ビリルビン及び直接ビリルビン並びに肝合成機能の他の実験パラメータ（例えば、プロトロンビン時間）は正常であり、肝損傷の臨床的徴候又は症状はなかった。
- 胆汁うっ滞若しくは黄疸の所見又は肝機能障害の徴候がなく、他の寄与因子（例えば、転移性疾患の悪化又は既知の肝毒性作用物質への同時曝露又は実証された感染性病因の悪化）が存在しない、ベースラインの3倍を超える肝トランスアミナーゼの増加及びULNの2倍を超える直接ビリルビンの増加は、薬物誘発性肝損傷の可能性を示唆しており（Hyの法則による）、DLTとみなされた。
- 肝転移の結果としてベースラインでグレード1のALT又はAST上昇を有する患者では、ベースラインの3倍以上が > 7 日持続するグレード3以上の上昇のみがDLTとみなされた。
- 以下の基準のいずれかを満たした血液学的有害事象： $> 38^\circ\text{C}$ の持続発熱（ > 5 日持続）又は実証された感染の存在下でのグレード3又は4の好中球減少症、 > 7 日持続するグレード4の好中球減少症、治験責任医師の判断による有意な出血をもたらしたグレード3又は4の血小板減少症、 > 7 日持続するグレード4の血小板減少症。
- 治験責任医師及びメディカルモニタによって決定された、臨床的に関連し試験処置に関連すると考えられた第1サイクル中に発生した他の毒性をDLTとみなした。

【0390】

誘導期

図2Aに示すように、R/R FLを有する参加者は、固定用量のオビヌツズマブと組み合わせた場合のポラツズマブベドチン及びレナリドミドの推奨される第2相用量（RP2D）を特定するために、漸増用量のポラツズマブベドチン及びレナリドミドによる6ヶ月の誘導処置を受けた。

【0391】

用量漸増期の誘導処置を表1に示す。患者は、サイクル1の第1、8、及び15日目、並びにその後の最大6サイクルまでの各28日間サイクルの第1日目に、静脈内（IV）注入による固定用量の1000mgのオビヌツズマブ、最大6サイクルまでの各28日間サイクルの第1日目に、静脈内注入による 1.4 mg/kg 又は 1.8 mg/kg のポラツズマブベドチン用量、及び、最大6サイクルまでの各28日間サイクルの第1～21日目に1日1回、経口（PO）による10mg、15mg、又は20mgのレナリドミド用

量を受けた。試験処置を同じ日に行った場合、以下の順序で順次投与した：レナリドミド、オビヌツズマブ、及びポラツズマブベドチン。

【表 1】

表 1. 濾胞性リンパ腫用量漸増期の誘導処置。

サイクル	G+P o l a+L e n (28日間サイクル)
サイクル1	・ レナリドミド10mg、15mg、又は20mg、1～21日目に1日1回PO ・ オビヌツズマブ1000mgを1、8、及び15日目にIV ・ ポラツズマブベドチン1.4mg/kg又は1.8mg/kgを1日目にIV
サイクル2～6	・ レナリドミド10mg、15mg、又は20mg、1～21日目に1日1回PO ・ オビヌツズマブ1000mgを1日目にIV ・ ポラツズマブベドチン1.4mg/kg又は1.8mg/kgを1日目にIV
G+P o l a+L e n＝ポラツズマブベドチン及びレナリドミドと組み合わせたオビヌツズマブ； IV＝静脈内；PO＝経口。 注：処置を以下の順序で順次投与した：レナリドミド、オビヌツズマブ、及びポラツズマブベドチン。	

10

【0392】

FL用量漸増計画を図3に示し、各コホートに対する用量を表2に要約する。標準的な3+3用量漸増スキームを使用した。オビヌツズマブの用量は、用量漸増段階の間、1000mgに固定したままであった。コホート1の開始用量は、ポラツズマブベドチンについては1.4mg/kg、レナリドミドについては10mgであった。コホート2～6では、ポラツズマブベドチン及びレナリドミドの用量漸増は、進行中の第Ib相試験で試験された用量増加の大きさに匹敵する増分で進行した。ポラツズマブベドチンについては、2つの可能な用量レベルがあった：1.4mg/kg又は1.8mg/kg。レナリドミドについては、3つの可能な用量レベルがあった（10mg、15mg、又は20mg）。患者内用量漸増は許容されなかった。

20

【表 2】

表 2. 濾胞性リンパ腫用量漸増コホート。

コホート	オビヌツズマブ ^a	ポラツズマブ ^b ベドチン	レナリドミド ^c
1	1000mg	1.4mg/kg	10mg
2	1000mg	1.8mg/kg	10mg
3	1000mg	1.4mg/kg	15mg
4	1000mg	1.8mg/kg	15mg
5	1000mg	1.4mg/kg	20mg
6	1000mg	1.8mg/kg	20mg
^a オビヌツズマブを1000mgの固定用量で静脈内投与した。サイクル1の間、オビヌツズマブを1、8、及び15日目に投与した。サイクル2～6の間、オビヌツズマブを1日目にのみ投与した。			
^b ポラツズマブベドチンを、各28日間サイクルの1日目に静脈内投与した。			
^c レナリドミドを、各28日間サイクルの1～21日目に経口投与した。			

30

40

【0393】

コホート1の用量が安全で忍容性があると考えられた場合、コホート2（ポラツズマブベドチン用量のみ増加）及びコホート3（レナリドミド用量のみ増加）の同時登録で漸増を継続した。

【0394】

コホート2の用量及びコホート3の用量が安全で忍容性があるとみなされた場合にのみ、コホート4への漸増が起こった。

50

【0395】

コホート4の用量が忍容されなかった場合、コホート5で漸増を継続した（忍容されたコホート3用量併用に基づき、レナリドミド用量のみ増加）。コホート4の用量が安全かつ忍容可能であった場合、コホート6の登録によりさらなる漸増が起こった（レナリドミド用量のみ増加）。

【0396】

以下に列挙する規則に従って用量漸増を行った：

●最低3人の患者が各コホートに最初に登録された。各コホートの最初の3人の患者を順次登録し、少なくとも48時間間隔で投与した。

●最初の3人のDLT評価可能な患者のいずれもDLTを経験しなかった場合、そのコホートにおける用量は安全かつ忍容可能であると考えられ、上記の用量漸増計画に従って漸増を継続した。

●最初の3人のDLT評価可能な患者のうちの1人がDLTを経験した場合、コホートを6人の患者に拡大した。最初の6人のDLT評価可能な患者にさらなるDLTがなかった場合、そのコホートにおける用量は安全かつ忍容可能であると考えられ、上記の用量漸増計画に従って漸増を継続した。

●DLTが33%以上の患者（例えば、最大6人のDLT評価可能な患者のうちの2人以上）で観察された場合、これが起こった用量の組合せは忍容できないと考えられ、G + P o l a + L e n処置の組合せにおけるポラツズマブベドチン及び／又はレナリドミドに関する最大耐量（MTD）を超えた。しかしながら、上記の用量漸増計画に従った代替コホートでは、登録が継続された。

●任意のコホートにおいてMTDを超えた場合、患者の33%未満（例えば、DLT評価可能な6人中2人の患者）がDLTを経験した最高用量の組合せが、併用MTDと宣言された（すなわち、G + P o l a + L e n処置の組合せにおけるポラツズマブベドチン及びレナリドミドに関するMTD）。

●MTDがいずれの用量レベルでも超えられなかった場合、この試験で投与された最高用量の組合せは、G + P o l a + L e n処置の組合せにおけるポラツズマブベドチン及びレナリドミドの最大投与用量であると宣言された。

●任意のコホートにおいてMTDを超えた場合、ポラツズマブベドチン用量及び／又はレナリドミド用量の段階的縮小並びに処置スケジュールの調整（例えば、1～10日目のレナリドミド処置）が起こった。

【0397】

拡大期

増殖期は、FL患者において一定用量のオビヌツズマブと組み合わせた場合のそれぞれのRP2Dでのポラツズマブベドチン及びレナリドミドの安全性及び有効性をさらに評価するように設計された。

【0398】

誘導期

拡大期の誘導処理を表3に示す。患者は、サイクル1の第1、8、及び15日目、並びにその後の最大6サイクルまでの各28日間サイクルの第1日目に、静脈内注入による固定用量の1000mgのオビヌツズマブ、最大6サイクルまでの各28日間サイクルの第1日目に、ポラツズマブベドチンのRP2D用量（mg）IV、及び、最大6サイクルまでの各28日間サイクルの第1～21日目に1日1回、経口でレナリドミドRP2D用量を受けた。試験処置を同じ日に行った場合、以下の順序で順次投与した：レナリドミド、オビヌツズマブ、及びポラツズマブベドチン。

10

20

30

40

50

【表 3】

表 3 : F L 拡大期の誘導処理。

サイクル	G+P o l a +L e n (28日間サイクル)
サイクル1	・ レナリドミドを1～21日目に1日1回、RP2D (mg) PO ・ オビヌツズマブ1000mgを1、8、及び15日目にIV ・ ポラツズマブベドチンを1日目にRP2D (mg/kg) IV
サイクル2～6	・ レナリドミドを1～21日目に1日1回、RP2D (mg) PO ・ オビヌツズマブ1000mgを1日目にIV ・ ポラツズマブベドチンを1日目にRP2D (mg/kg) IV
G+P o l a +L e n＝ポラツズマブベドチン及びレナリドミドと組み合わせたオビヌツズマブ； IV＝静脈内；PO＝経口；RP2D＝推奨第1回相用量。 注：処置を以下の順序で順次投与した：レナリドミド、オビヌツズマブ、及びポラツズマブベドチン。	

10

誘導期後（維持）

【0399】

導入終了時（EOI；サイクル6の1日目の6～8週間後）にCR、PR又は疾患安定（SD）を達成した患者に、レナリドミド及びオビヌツズマブからなる24ヶ月の維持レジメンを投与し、これをサイクル6（導入サイクル）の1日目の8週間後（+／－1週間）に開始した。

20

【0400】

図2Bに示すように、患者は、最大24ヶ月間、隔月の1日目に1000mgのオビヌツズマブの固定用量を静脈内投与し、最大12ヶ月間、各月の1日目～21日目に10mgのレナリドミド用量を1日1回経口投与した。誘導後処置は、24ヶ月まで、又は疾患の進行若しくは許容できない毒性まで継続した。誘導後、ポラツズマブベドチンは投与されなかった。

【0401】

処置方法への割り当て

用量漸増期の間に、対話型音声又はウェブベースの応答システム（IXRS）を使用して、患者を、さまざまなポラツズマブベドチンとレナリドミドの用量の組合せを用いるコホートに割り当てた。

30

【0402】

治験医薬品

オビヌツズマブ

オビヌツズマブを、1000mg／40mLのオビヌツズマブを含有する50mLガラスバイアル中の単回用量滅菌液体製剤として提供した。原薬に加えて、液体はまた、ヒスチジン、トレハロース、及びポロキサマー188から構成されていた。

【0403】

ポラツズマブベドチン

ポラツズマブベドチンは、滅菌された、白色からオフホワイトの、防腐剤を含まない凍結乾燥物として単回使用バイアルに供給された。

40

【0404】

レナリドミド

レナリドミドは、5、10、15及び20mgカプセルとして供給された。

【0405】

試験処置の投与

オビヌツズマブ：1000mgの絶対（平坦）用量での静脈内注入を、第1回目の注入については図4Aに、2回目以降の注入については図4Bに概説される説明書に従って投与した。嵩高いリンパ節症を有する患者については、注入をより長い期間にわたってゆっ

50

くりと与えるか、又は用量を分割して1日よりも長くかけて与えた。オビヌツズマブの用量変更は許容されなかった。

【0406】

ポラツズマブベドチン：スクリーニング中に得られた患者の体重（－28日目から－1日目）を上記のように全ての処置サイクルの用量決定に使用した。所与の処置サイクルの1日目の前96時間以内の患者の体重がスクリーニング中に得られた体重の10%超であった場合、新しい体重を使用して用量を計算した。滅菌注射用水（SWFI）で再構成し、等張塩化ナトリウム溶液（0.9% NaCl）を含有するIVバッグに希釈した後、患者特有の用量によって決定された最終ポラツズマブベドチン濃度で、0.2 μm又は0.22 μmインーライン・フィルタを備えた専用の標準投与セットを使用してIV注入によってポラツズマブベドチンを投与した。IVバッグ、輸液ライン、フィルタ、及び他の輸液補助具とのポラツズマブベドチンの適合性は、特定の構造材料で作られたアイテムで確立されている。

10

【0407】

初期用量は、90（＋／－10）分にわたって十分に水和した患者に投与された。ポラツズマブベドチンを投与する前に、個々の患者に前投薬（例えば、500～1000 mgの経口アセトアミノフェン又はパラセタモール及び50～100 mgのジフェンヒドラミン（施設内標準的慣行による））を投与した。コルチコステロイドの投与は、処置する医師の裁量で許可された。前投薬の非存在下での最初の注入でIRRが観察された場合、前投薬をその後の投与の前に投与した。

20

【0408】

注入関連症状を経験している患者については、ポラツズマブベドチン注入を減速又は中断した。最初の投与後、患者を90分間観察した。以前の注入が十分に忍容された場合、その後の用量のポラツズマブベドチンを注入後30（＋／－10）分にわたって投与し、続いて30分間の観察期間を設けた。

【0409】

ポラツズマブベドチンの用量は、表4に示す開始用量に基づく以下の用量減少ステップに従ってのみ神経毒性のために減少した。

【表4】

表4．ポラツズマブベドチン用量減少ステップ。

30

用量減少	開始用量	
	ステップ1	ステップ2
1. 8 mg / kg	1. 4 mg / kg	なし
1. 4 mg / kg	なし	なし

【0410】

レナリドミド：レナリドミドを上記のように経口投与した。レナリドミドの用量が欠落し、予定用量の時点から12時間未満であった場合、患者は欠落した用量を服用した。12時間を超えていた場合、投与をスキップし、次の投与を定期的に予定された時間に行った。2回の投与は同時に行わなかった。投与量が吐出された場合、投与量は再摂取されなかった。

40

【0411】

レナリドミドの用量は、表5に概説されるように、開始用量に応じて、誘導中又は誘導後に5 mg単位で1回又は2回、減少させることができた。処置サイクルごとに1回以下の用量減少が許容された。誘導中にレナリドミド用量が5 mgに減少した場合、治験責任医師の判断により安全と考えられる場合は、維持用量を誘導後に10 mgから開始するように漸増した。他の全ての場合において、レナリドミドの用量が減少した場合、再漸増は許可されなかった。

【0412】

50

レナリドミド処置中（すなわち、サイクルの 2 1 日目より前）にレナリドミド関連毒性が生じた場合、レナリドミドは、回復基準が満たされる（すなわち、グレード $\leq$ 2 又はベースライン値に改善される）まで保留した。

【0 4 1 3】

回復がサイクルの前又は 1 5 日目に観察された場合、レナリドミドを、治験責任医師の裁量によりサイクルの残りについて同じ用量で再開した（2 1 日目まで；欠落した用量は追加しなかった）。治験責任医師が、サイクル内で同じ用量でレナリドミドを再開することが患者にとって許容できないリスクを表すと考えた場合、レナリドミドは、低用量で再開されるか、又はサイクルの残りの間保留された。その後のサイクルについて、レナリドミドを低用量で再開した。サイクルの 1 5 日目の後に回復が観察された場合、レナリドミドは現在のサイクルについて再開されなかった。その後のサイクルについて、レナリドミドを低用量で再開した。

【表 5】

表 5. レナリドミドの用量減少ステップ。

用量減少	開始用量	
	ステップ 1	ステップ 2
2 0 m g	1 5 m g	1 0 m g
1 5 m g	1 0 m g	5 m g
1 0 m g	5 m g	なし

【0 4 1 4】

前投薬及び他の必要な投薬：レナリドミドは血栓塞栓症（T E）のリスクを増加させる。全ての患者は、レナリドミド処置中及びレナリドミドの最終投与後 2 8 日まで、T E 予防のために毎日アスピリン（7 5 ～ 1 0 0 m g）を服用する必要があった。アスピリンに忍容性がなかった患者、T E の病歴を有する患者、及び T E のリスクが高い患者は、ワルファリン又は低分子量ヘパリン（L M W H）を投与された。患者は、表 6 に示すように前投薬を受けた。

10

20

30

40

50

【表 6】

表 6．前投薬の概要。

タイムポイント	前投薬を必要とする患者	前投薬	投与
サイクル1、 1日目	• 全ての患者	• 経口コルチコステロイド ^a	オビヌツズマブ注入の1時間以上前に完了
	• 全ての患者	• 抗ヒスタミン薬 ^b • 経口鎮痛薬／解熱薬 ^c	オビヌツズマブ注入の30分以上前に投与する
	• T L S のリスクがある患者 (例えば、巨大腫瘍病変又は腎機能障害のため [クレアチニンクリアランス<70 mL /分])	• アロプリノール又は適切な代替物、例えばラスブリカーゼ (適切な水和による)	オビヌツズマブ注入前に投与する
サイクル1の、 8及び15日目	• 以前の注入中に I R R を有さない患者	• 経口鎮痛薬／解熱薬 ^c	オビヌツズマブ注入の少なくとも30分前に投与する。
サイクル2及び 1日目以降	• 以前の注入中にグレード1又は2の I R R を有する患者	• 抗ヒスタミン薬 ^b • 経口鎮痛薬／解熱薬 ^c	オビヌツズマブ注入の30分超前に投与する
	• 以前の注入中に、グレード3の I R R、喘鳴、蕁麻疹、又はアナフィラキシーの他の症状を有する患者	• 経口コルチコステロイド ^a	オビヌツズマブ注入の1時間超前に完了
	• 巨大腫瘍病変を有する患者	• 抗ヒスタミン薬 ^b • 経口鎮痛薬／解熱薬 ^c	オビヌツズマブ注入の30分超前に投与する
	• T L S のリスクが依然としてある患者	• アロプリノール又は適切な代替物、例えばラスブリカーゼ (適切な水和による)	オビヌツズマブ注入前に投与する
I R R = 注入関連反応；T L S = 腫瘍溶解症候群。 ^a プレドニゾン若しくはプレドニゾロン100mg、デキサメタゾン20mg、又はメチルプレドニゾロン80mgで処置する。ヒドロコルチゾンを使用しなかった。 ^b 例えば、50mgのジフェンヒドラミン。 ^c 例えば、1000mgのアセトアミノフェン／パラセタモール。			

【0415】

毒性及び有害事象の管理

試験処置は、以下に指定されるように、毒性について最大時間遅延させた（例えば、表7及び表8を参照）。試験処置が指定された最大時間よりも長く遅延した場合、試験処置を恒久的に中止した。レジメンの任意の成分に起因する毒性のために処置サイクルが遅延した場合、全ての試験処置を保留し、同期を維持するために一緒に再開した。1つの薬物を中止した場合、治験責任医師がメディカルモニタと議論した後に決定した臨床的利益を受けている患者については、他の2つの薬物による処置を継続した。

【0416】

以下に記載される全ての毒性に適用される処置遅延；用量変更は、レナリドミド又はボラツズマブベドチンに関連すると考えられた毒性（末梢性ニューロパチーのみ）にのみ適用される。オビヌツズマブの用量減少はなかった。オビヌツズマブを投与されている患者について、毒性が第1サイクルの8日目又は第1サイクルの15日目の前に生じた場合、これらの用量のオビヌツズマブはスキップされなかったが、毒性の解消後に投与された。

【0417】

誘導処置中の血液学的毒性

血液学的毒性を好中球減少症、貧血又は血小板減少症と定義した。リンパ球減少症は、血液学的毒性ではなく、治療の予想される結果であると考えられた。表7は、オビヌツズマブを受けている患者についてのサイクル1の8及び15日目を除いて、誘導処置中に生じた血液学的毒性の管理のためのガイドラインを提供する。

10

20

30

40

50

【表 7】

表 7. 誘導処置中に発生した血液学的毒性の管理のためのガイドライン（オビヌツズマブを受けている患者についてはサイクル 1 の 8 及び 15 日目を除く）。

事象	取られたアクション
グレード 3 又は 4 の血液学的毒性 ^{a, b}	レナリドミドの用量を 10 mg 以上投与されており、以前にレナリドミドの用量を減量したことがあるか、又は減量したことがない患者について： - 試験処置の取りやめ。^a - 必要に応じて RBC 又は血小板を投与する。 - 患者がまだ G-CSF を開始していない場合、現在及びその後のサイクルのために予防的 G-CSF を開始する。 - LMWH を投与している間に血小板数が $20,000/\mu\text{L}$ 未満になった患者については、LMWH の用量を減少させる。血小板阻害剤を投与している間に血小板数が $20,000/\mu\text{L}$ 未満になった患者については、血小板阻害剤を一時的に保留することを考慮する。 - 以下の事象のいずれかが発生した場合、試験処置を恒久的に中止する。 - 治験責任医師の判断による有意な出血をもたらすグレード 3 又は 4 の血小板減少症 - G-CSF の使用にもかかわらず、1 回のレナリドミド用量減少後、38°C 超の発熱が 5 日超持続するか、又は感染が実証されたことに関連する再発性のグレード 3 又は 4 の好中球減少症 - G-CSF（好中球減少症について）の使用にもかかわらず、1 回のレナリドミド用量減少後、7 日超持続する再発性グレード 4 の好中球減少症又は血小板減少症 - 次のサイクルの予定日の 14 日後以内に、グレード ≤ 2 又はベースラインまで改善した場合、オビヌツズマブ及びボラツズマブベドチンを完全用量で再開し、レナリドミドを現在の用量で再開する。 - 次のサイクルの予定日から 15～21 日後にグレード ≤ 2 又はベースラインまで改善した場合、現在及びその後のサイクルのために、オビヌツズマブ及びボラツズマブベドチンを完全用量で再開し、レナリドミドを減少した用量で再開する。 - 試験処置が 21 日超にわたって保留される場合、試験処置を恒久的に中止する。 以前に 2 回の用量減少があった患者について： - 試験処置を恒久的に中止する。
G＝オビヌツズマブ；G-CSF＝顆粒球コロニー刺激因子；LMWH＝低分子量ヘパリン。 ^a 処置遅延は全ての毒性に適用される。用量変更は、試験処置成分のいずれかに関連すると考えられる毒性にのみ適用される。サイクル中に起こり、次のサイクルの前に鎮静する毒性は、提案された用量変更を誘発すべきではない。 ^b 血球減少症が主に骨髄の B 細胞リンパ腫浸潤によって引き起こされると考えられる場合、治験責任医師はレナリドミド用量を減少させないことを決定し得る。	

【0418】

表 8 は、患者がオビヌツズマブのみによる処置を受けた場合のサイクル 1 の 8 及び 15 日目に発生した血液学的毒性の管理のためのガイドラインを提供する。

10

20

30

40

50

【表 8】

表 8. オビヌツズマブを受けている患者についてサイクル 1 の 8 及び 15 日目に発生した血液学的毒性の管理のためのガイドライン。

事象	取られたアクション
感染が証明された発熱 性好中球減少症又は好 中球減少症	- 発熱及び感染が解消するまで、オビヌツズマブ及びレナリドミドを抑える（適用可能な場合）。 - 事象がサイクル 2 の 1 日目に進行中である場合、表 7 の指示に従う。 注：オビヌツズマブ及びレナリドミドは、無症候性好中球減少症のために保留されなかった。
重度の血小板減少 ^a 又は出血	- 血小板数が $50,000/\mu\text{L}$ 以上になり、出血が解消するまで、オビヌツズマブ及びレナリドミドを抑える。 - LMWHを受けている場合は、用量を減らす。 - 血小板阻害剤を投与する場合は、血小板阻害剤を一時的に保留することを考慮する。 - 事象がサイクル 2 の 1 日目に進行中である場合、表 7 の指示に従う。
LMWH＝低分子量ヘパリン。 ^a 重度の血小板減少症は、抗凝固剤又は血小板阻害剤を併用していない患者については $10,000/\mu\text{L}$ 未満の血小板数、抗凝固剤又は血小板阻害剤を併用している患者については $20,000/\mu\text{L}$ 未満の血小板数として定義される。	

10

20

【0419】

誘導処置中の非血液学的毒性

処置の遅延及び中止に関する一般的な指針は以下の通りであった：

- 試験処置に起因する毒性のために試験処置が 21 日間超にわたって保留された場合、試験処置を恒久的に中止する。
- レジメンの任意の成分に起因する毒性のために処置サイクルが遅延した場合、全ての試験処置を保留し、同期を維持するために一緒に再開した。
- 1つの薬物を中止した場合、治験責任医師がメディカルモニタと議論した後に決定した臨床的利益を受けている患者については、他の 2 つの薬物による処置を継続した。

30

【0420】

維持処置中の毒性

表 9 は、維持処置中に発生した毒性の管理のためのガイドラインを提供する。

40

50

【表 9】

表 9．維持処置中に発生した毒性の管理のためのガイドライン。

事象	取られたアクション
血液学的毒性：グレード3又は4	・ オビヌツズマブ及びレナリドミドは控える。 ・ 施設のガイドラインに従って好中球減少症についてG－CSFを投与する。 ・ 必要に応じてRBC又は血小板を投与する。 ・ グレード2以下への改善であれば、オビヌツズマブとレナリドミドを同じ用量で再開する。レナリドミドの用量は、メディカルモニタとの議論後、治験責任医師の判断に従って1用量レベル減少させることができる。 ・ 試験処置が42日超にわたって保留される場合、試験処置を恒久的に中止する。
非血液学的毒性：グレード ≥ 2	・ オビヌツズマブ及びレナリドミドは控える。 ・ グレード≤ 1又はベースラインへの改善の場合、試験処置を完全用量で投与する。レナリドミドの用量は、メディカルモニタとの議論後、治験責任医師の判断に従って1用量レベル減少させることができる。 ・ 試験処置が42日超にわたって保留される場合、試験処置を恒久的に中止する。
G－CSF＝顆粒球コロニー刺激因子。	

10

20

【0421】

試験処置の中止

試験処置は、以下のいずれかを経験した患者では恒久的に中止した：

- アナフィラキシー、急性呼吸窮迫、又はグレード4のIRR。
- グレード3のIRRが2回目以降のサイクル中に再発した場合、個々のベネフィットーリスク評価の後、試験処置を治験責任医師の裁量で中止した。
- 上記のガイドラインによる恒久的中止の基準を満たした有害事象。
- 妊娠。
- 疾患の進行

30

【0422】

安全性及び有効性の評価

サンプルサイズの決定

R/R FLを有する患者について用量漸増段階中にRP2Dを確立するためには、合計18～30人の患者について、それぞれ3～6人の患者の5つのコホートの登録が必要であることが予想された。主な有効性分析は、EOIにおいてPET－CT定義CRを得ると予想される患者の真の割合の推定である。40人の患者のサンプルサイズは、観察されたPET－CT定義CR率を70%と仮定して、55%未満の臨床的に関心のない応答確率を除外するための点推定及び両側90% CLの下限の適切な精度を提供するのに十分であると考えられた。

40

【0423】

安全性評価

安全性評価は、有害事象（重篤な有害事象及び特に関心のある非重篤な有害事象を含む）のモニタリング及び記録、プロトコル指定の安全性臨床検査評価の実施、プロトコル指定のバイタルサインの測定、及び試験の安全性評価にとって重要であると考えられた他のプロトコル指定の試験の実施からなる。

【0424】

安全性分析には、全ての処置患者（すなわち、任意の量の試験処置を受けた患者）が含

50

まれる。安全性は、有害事象の要約及び臨床検査の試験結果のベースラインからの変化、ECG所見のシフトテーブル、及びバイタルサインを通して評価される。最初の試験処置の時又は後に発生する全ての有害事象を、マッピングされた用語、適切な類義語レベル、及びNCICTCAE、バージョン4.0グレードによって要約する。全ての重篤な有害事象、特別な関心のある有害事象、及び選択された有害事象を要約し、列挙する。処置期間中及び処置後の追跡調査中に報告された死亡を列挙し、要約する。関連する臨床検査の結果を経時的に表示し、必要に応じてグレード3及び4の値を特定する。

【0425】

有害事象：NCICTCAE、バージョン4.0は、有害事象の重症度を評価するために使用される。全ての有害事象は、試験処置の最後の用量の90日後まで報告される。この期間の後、治験責任医師は、オビヌツズマブを受けた患者について、以前の試験処置に関連すると考えられる任意の重篤な有害事象及び二次悪性腫瘍の事象を報告する。グレード3及び4の感染（関連性及び非関連性の両方）は、オビヌツズマブの最後の投与後2年まで報告される。

10

【0426】

一般に、他の事象に続発する有害事象（例えば、カスケード事象又は臨床的続発症）は、重度又は重篤な二次的事象を除いて、それらの主な原因によって特定される。開始事象から時間的に分離された医学的に有意な二次有害事象は、独立した事象として記録される。

【0427】

持続性有害事象（患者評価時点の間で解消せずに連続的に延びる）を1回記録する。再発性有害事象（患者評価時点とその後の再発との間で解消する）の各再発は、別個の事象として記録される。

20

【0428】

注入関連反応：試験処置の注入中又は終了後24時間以内に発生し、試験処置成分のいずれかの注入に関連すると判断される有害事象は、診断としてとらえられる（例えば、「注入関連反応」）。患者が同じ用量の試験処置に対して局所反応と全身反応の両方を経験した場合、各反応は別々に記録され、徴候及び症状も別々に記録される。

【0429】

異常な臨床検査値：全ての臨床検査異常が有害事象として適格であるとは限らない。臨床検査の試験結果は、以下の基準のいずれかを満たす場合、有害事象として報告される。

30

- 臨床症状を伴う。
- 試験処置の変更が生じたこと（例えば、投与量の変更、処置の中断、又は処置の中止）。
- 医学的介入（例えば、低カリウム血症のためのカリウム補充）又は併用療法の変更が生じたこと。
- 治験責任医師の判断で臨床的に有意。
- 腫瘍学試験では、特定の異常値は有害事象として認められない場合がある。

【0430】

異常バイタルサイン値：全てのバイタルサイン異常が有害事象として適格であるとは限らない。バイタルサイン結果は、以下の基準のいずれかを満たす場合、有害事象として報告される。

40

- 臨床症状を伴う。
- 試験処置の変更が生じたこと（例えば、投与量の変更、処置の中断、又は処置の中止）。
- 医学的介入又は併用療法の変更が生じたこと。
- 治験責任医師の判断で臨床的に有意。

【0431】

異常肝機能試験：総ビリルビン $> 2 \times \text{ULN}$ （そのうちの $\geq 35\%$ が直接ビリルビンである）と組み合わせた、処置で発現したALT又はAST $> 3 \times$ ベースライン値、及び臨床的黄疸と組み合わせた、処置で発現したALT又はAST $> 3 \times$ ベースライン値は、有害事象として報告されている。

【0432】

50

死亡：このプロトコルでは、死亡率が有効性エンドポイントである。治験実施計画書に規定された有害事象報告期間中に発生し、治験責任医師がリンパ腫の進行のみに帰した死亡は、治験完了／早期中止の電子症例報告書（e C R F）にのみ記録される。試験処置との関係にかかわらず、他の全ての試験中の死亡は、有害事象 e C R F に記録される。

【0433】

既存の病状：既存の病状は、この試験のスクリーニング来院時に存在していたものである。既存の症状は、試験中に状態の頻度、重症度、又は性質が悪化した場合にのみ有害事象として記録される。

【0434】

有効性の欠如リンパ腫の又は悪化：基礎疾患の予想される進行パターンと明らかに一致した事象は、有害事象として記録されない。これらのデータは、有効性評価データとしてのみ取得される。ほとんどの場合、予想される進行パターンは、L u g a n o 2014 基準に基づく。稀な場合には、臨床的進行の決定は症候性の悪化に基づく。

【0435】

入院又は長期入院：入院（すなわち、病院への患者の入院）又は長期入院をもたらす任意の有害事象は、以下に概説される場合を除いて、重篤な有害事象として記録及び報告される。

●レスパイトケアのための入院。

●プロトコルによって要求される計画された入院（例えば、研究処置投与のため、又は研究処置投与のためのアクセスデバイスの挿入のため）

●以下の基準の全てが満たされるという条件で、既存の状態のための入院：

○入院は、試験前に計画されたか、又は疾患の予想される正常な進行のために待機手術が必要になったときに試験中に計画された。

○患者は有害事象を経験していない。

○入院は、根底にある癌の進行のみによるものである。

【0436】

以下の状況下での入院につながる事象は、重篤な有害事象とはみなされないが、代わりに有害事象として報告される。通常の外来診療の営業時間外に患者が外来診療を必要とするために必要であった入院。

【0437】

有効性評価

一次及び二次有効性分析は、拡大期に登録された患者についての一次有効性集団（組合せの任意の成分の少なくとも1回用量を受けた患者）及び処置意図集団（試験に登録された全ての患者）を含む。さらに、用量漸増期中に R P 2 D でポラツズマブドチン及びレナリドミドを投与された F L 患者を、同じ用量レベルで拡大期で処置された患者を用いた組織学による分析のためにプールする。応答は、改訂／修正 L u g a n o 2014 基準を使用して、P E T - C T スキャン又は C T スキャンのみに基づいて決定される。

【0438】

一次有効性エンドポイント、二次有効性エンドポイント、及び探索有効性エンドポイントについて、対応する両側90%のC l o p p e r - P e a r s o n 正確 C I と共に、点推定値を提示する。ベースライン後の腫瘍評価のない患者は、非応答者とみなされる。

【0439】

P F S、E F S、D F S 及び O S を、K a p l a n - M e i e r 法（K a p l a n a n d M e i e r、1958年）を用いて記述的に要約する。P F S、E F S 及び D F S 分析については、関心のある事象のない患者のデータを最後の腫瘍評価の日付で打ち切りする。ベースライン後の腫瘍評価のない患者については、試験処置の開始日に1を足した日にデータを打ち切りする。O S 分析のために、死亡していない患者のデータは、患者が最後に生存していることが分かった日に打ち切りされる。中央値に達する場合、対応する推定中央値が、B r o o k m e y e r 及び C r o w l e y の方法（1982）を使用して推定された95% C I と共に提供される。さらに、6ヶ月、9ヶ月、1年、及び2年で

10

20

30

40

50

無事象である患者の割合のランドマーク推定値が、標準誤差に対するGreenwoodの式を使用して95%の漸近CIと共に提供される。

【0440】

この試験では、循環リンパ腫細胞及び循環腫瘍DNAを探索エンドポイントとして、微小残存病変(MRD)を定量する。リンパ腫クローンは、リンパ腫組織標本からのDNAにおいて同定される。MRDレベルは、薬力学(PD)関係を調べるために、投与前及び処置中に採取した血液試料で決定する。MRD評価は、応答の深さの評価を可能にするためにEOI時に行われ、長期応答又は疾患再発の可能性の評価を可能にするために誘導後処置中及び誘導後処置後に行われる。

【0441】

薬物動態分析

オビヌツズマブ、ポラツズマブベドチン、及びレナリドミドの血漿／血清濃度を、適切なグループ分け後に表にし、要約し、プロットする。適宜、PKパラメータ(例えば、曲線下面積[AUC]、最大濃度までの時間[t_{max}]、最大濃度[C_{max}]及び半減期[t_{1/2}])もまた、適切なグループ化の後に計算され、表にされ、要約される。追加のPK及びPK/PD分析(例えば、試験全体にわたるプールされた分析を含む集団モデリング)も必要に応じて行う。全ての分析は、ポラツズマブベドチン又はレナリドミドの関連する生体内変換産物を含むように拡張され得る。

【0442】

免疫原性分析

ベースライン並びに処置期間及び追跡期間の両方における処置後のH A H A陽性患者及びA T A陽性患者並びにH A H A陰性患者及びA T A陰性患者の数及び割合を組織学的サブタイプによって要約する。患者は、ベースラインでA T A陰性であるが、試験処置投与後にA T A応答を発症する場合(処置誘発性A T A応答)、又はベースラインでA T A陽性であり、1つ以上のベースライン後の試料の力価がベースライン試料の力価より少なくとも4倍大きい(すなわち、 ≥ 0.60 力価単位)場合(処置増強A T A応答)、A T A陽性であるとみなされる。患者は、ベースラインでA T A陰性であり、全てのベースライン後の試料が陰性である場合、又はベースラインでA T A陽性であるが、ベースライン試料の力価より少なくとも4倍大きい力価を有するベースライン後の試料がない場合(処置無影響)、A T A陰性であるとみなされる。H A H A及びA T Aの状態と、安全性、有効性、PK及びバイオマーカーエンドポイントとの間の関係を、必要に応じて調査する。

【0443】

バイオマーカー分析

候補バイオマーカーとPET-CTによって定義されるCR率及び客観的奏効(CR+PR)率との関連性、並びに潜在的に他の有効性及び安全性の尺度を調査して、潜在的な予後値又は予測値を評価する。

【0444】

組織標本からの関連タンパク質、RNA、及びDNAの測定は、疾患生物学に関連するバイオマーカー(免疫遺伝子発現プロファイル及び疾患サブタイプ遺伝子発現パターン及び関連突然変異、すなわちMYD88及びCD79b)、試験薬の作用機序(すなわち、レナリドミドの調節された基質、すなわち、CRBN、MYC、IRF4又は免疫レパトリのシグネチャーが挙げられるが、これらに限定されない。)、耐性機序、及び診断アッセイの改善について評価される。

【0445】

探索バイオマーカー研究には、標的発現BCL2及びCD79b、免疫浸潤物、セレブロン(及び代用物)；リンパ腫関連遺伝子変化(DNA)及び遺伝子発現(mRNA)又はタンパク質発現(応答又は潜在的耐性に関連する免疫組織化学)；MRDのリンパ腫指標クローン；循環リンパ腫細胞及び／又は無細胞循環腫瘍DNA(最小残存疾患の検出)；B細胞数(CD19)、T細胞数(CD3、CD4及びCD8)及びNK細胞数(CD16及びCD56)を含むリンパ球免疫表現型検査；T細胞活性化及びレナリドミド活性

10

20

30

40

50

に特徴的なサイトカイン（例えば、 $IL-8$ 及び $IFN\gamma$ ）が含まれるが、これらに限定されない。

【0446】

中間分析

少なくとも15人の患者が、EOI時にPET-CTによって定義されるCRについて評価された場合、試験の拡大中に1回の中間解析を行った。以下の結果を参照されたい。

【0447】

後処置及び生存追跡

疾患の進行以外の理由で処置を完了するか又は処置を中止する患者は、処置後の追跡期間中に3ヶ月ごとに評価を受け、それは、疾患の進行、新たな抗リンパ腫処置の開始、又は試験の終了（以下に定義される）のいずれかが最初に起こるまで続けられる。疾患の進行を経験する患者を、試験の終了まで3ヶ月毎に、生存状態及び新たな抗リンパ腫処置の開始について評価する。

【0448】

試験終了及び試験期間

この試験の終了は、FLを有する全ての登録患者が試験処置（必要に応じて誘導処置及び維持処置を含む）を完了又は中止した後、少なくとも90日間追跡された時間として定義される。最初の患者のスクリーニングから試験終了までの、試験の全期間は、およそ5年である。

【0449】

結果

この試験におけるR/R FL患者におけるPola-G-LENによる誘導及び維持の安全性及び有効性の事前に計画された中間解析の結果を本明細書に報告する。

【0450】

患者特性

評価可能な集団

安全性評価可能な集団は52名の患者であった：用量漸増コホートからの16名の患者（10名の患者はRP2Dで処置されず、6名の患者はRP2D誘導を完了した）及び用量拡大コホートからの36名の患者（24名の患者は進行中の誘導処置を受け、12名の患者はRP2D誘導を完了した）。追跡期間の中央値は6ヶ月であった。

【0451】

有効性評価可能集団には18名の患者が含まれた：用量漸増コホートから6名の患者及びRP2D誘導を完了した用量拡大コホートから12名の患者。

ベースライン特性

【0452】

患者のベースライン特性を表10に示す。患者の年齢の中央値は62歳であり、32歳～87歳の範囲であった。濾胞性リンパ腫国際予後指数（FLIPI）を用いて患者を分類したところ、患者の58%が3～5個のFLIPIリスク因子を有する高リスク群に分類されることが示された。7名の患者（13%）が低FLIPIリスク群（0～1個のリスク因子）に分類され、15名の患者（29%）が中間FLIPIリスク群（2個のリスク因子）に分類された。2つ以上の先行治療ラインを有する患者の割合は79%であり、最後の処置に対して難治性であった患者の割合は50%であった。

10

20

30

40

50

【表 10】

表 10. 患者ベースライン特徴。

特徴	安全性集団 n = 52
年齢の中央値、歳（範囲）	62（32～87）
ECOG PS 0-1, n（%）	51（98）
Ann Arbor 病期 III/IV, n（%）	34（65）
巨大腫瘍病変（≥ 7 cm）、n（%）	9（17）
FLIPI ≥ 3、n（%）	30（58）
先行ラインの処置の数、n（%） 1 2 3以上	11（21） 11（21） 30（58）
先行ラインの処置の中央値（範囲）	3（1～7）
最終の先行治療に対する難治性 ¹ 、n（%）	26（50）

10

【0453】

安全性

有害事象

全ての有害事象（AE）の概要を表 11 に提供する。グレード 3～4 の有害事象が患者の 75% によって経験された。1 名の患者（2%）がグレード 5 の AE（新たな抗リンパ腫処置（TAK-659、チロシンキナーゼ阻害剤）を受けている患者における進行性疾患後の敗血症性ショック）を経験した。

20

【0454】

用量中断の大部分（29%）は好中球減少症によるものであり、その後に IRR（12%）が続いた。

【0455】

レナリドミド用量の減少をもたらす AE は患者の 31% で発生した。レナリドミド用量の中断をもたらす AE は、患者の 52% で発生した。

30

【表 11】

表 11. 全ての有害事象の概要。

全ての有害事象、n（%）	n = 52
少なくとも 1 つの AE を有する患者	52（100）
グレード 5 の AE	1（2）
グレード 3～4 の AE	39（75）
重篤な AE	21（40）
用量の減少をもたらす AE	16（31）
用量の中断をもたらす AE	31（60）
任意の薬物中止をもたらす AE	8（15）

40

【0456】

最も一般的な AE は、感染症（56%）、好中球減少症（52%）、血小板減少症（37%）、IRR（35%）、発熱（35%）、貧血（33%）及び下痢（29%）であっ

50

た。10%以上の患者に発生するAEの概要を表12に示す。

【表12】

表12. 患者の10%以上で発生する有害事象の要約。

全有害事象 n (%)	n = 52
感染 ¹	29 (56)
好中球減少症	27 (52)
血小板減少症	19 (37)
注入関連反応	18 (35)
発熱	18 (35)
貧血	17 (33)
下痢	15 (29)
発疹	11 (21)
ALT増加	10 (19)
疲労	10 (19)
末梢性ニューロパチー ²	9 (17)
無力	8 (15)
咳	8 (15)
AST増加	7 (14)
血中クレアチニン増加	7 (14)
便秘	7 (14)
食欲減退	7 (14)
悪心	7 (14)
低カリウム血症	6 (12)
鼻咽頭炎	6 (12)
掻痒	6 (12)
¹ 器官別大分類の用語として示される感染症；他の全ての有害事象が「基本語」によって報告される。	
² 末梢性ニューロパチーSMQ-wには、末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、末梢神経障害、及び知覚異常が含まれる。	

【0457】

発疹を経験した11人の患者のうち、9人の患者（17.3%）が発疹を経験し、1人の患者（1.9%）が発疹性紅斑を経験し、1人の患者（1.9%）が発疹黄斑を経験した。

【0458】

さらに、4名の患者（7.7%）が知覚異常を経験し、3名の患者（5.8%）が末梢神経障害を経験し、1名の患者（1.9%）が末梢性運動ニューロパチーを経験し、1名の患者（1.9%）が末梢性感覚ニューロパチーを経験した。

【0459】

2人以上の患者で発生するグレード3～4の有害事象の概要を表13に提供する。グレード3～4の有害事象が患者の75%によって経験された。最も一般的な血液学的グレー

ド3～4のAEは好中球減少症であった（46％）。最も一般的な非血液学的グレード3～4のAEは感染症（12％）であった。

【表13】

表13. 2人以上の患者で発生するグレード3～4のAEの概要。

グレード3～4の有害事象n（％）	n = 52
グレード3～4のAEを有する患者の総数	39（75）
血液学的	
好中球減少症 ¹	24（46）
血小板減少症	9（17）
貧血	6（12）
発熱性好中球減少症	2（4）
非血液学的	
感染 ²	6（12） ³
ALT増加	2（4）
リパーゼ増加	2（4）
低カリウム血症	2（4）
腫瘍崩壊症候群	2（4）
ALT＝アラニンアミノトランスフェラーゼ。 ¹ 顆粒球コロニー刺激因子の使用は24人（46％）の患者で報告された。 ² 器官別大分類の用語として示される感染症；他の全ての有害事象が「基本語」によって報告される。 ³ 下気道感染（n＝2）、敗血症性ショック、精巣上体炎、海綿静脈洞血栓症及び尿路感染。	

【0460】

試験中止

52人の患者のうち、9人が試験処置を中止し、4人の患者が疾患の進行（PD）のために死亡し（全てが用量漸増集団にあり、RP2Dではなかった）RP2Dで処置されている5人の患者が試験処置を中止した。処置を中止したRP2Dで処置された5人の患者のうち、3人の患者は有害事象のために試験処置を中止し、1人の患者は試験処置を取りやめ、1人の患者は他の理由のために試験処置を中止し（その後の幹細胞移植）、PDに起因する死亡は経験しなかった。

【0461】

有効性

固定用量のオビヌツズマブと組み合わせた場合のポラツズマブベドチン及びレナリドミドの推奨される第II相用量（RP2D）は、それぞれ1.4mg/kg及び20mgであると決定された。

【0462】

PET-CTに基づく予備的有效性データは、ポラツズマブベドチン、レナリドミド、及びオビヌツズマブの組合せの高い活性を示す。表14に示されるように、誘導終了時（EOI）の処置において、最良総合応答のパーセンテージは、それが治験責任医師によって評価されたか又はIRCによって評価されたかどうかにかかわらず、また、修正Lugano 2014基準又はLugano 2014基準が使用されたかどうかにかかわらず、89％であった。完全奏効が患者の少なくとも61％で観察された（修正Lugano 2014基準を使用：治験責任医師が評価した場合は61％、IRCが評価した場合は6

7 %；L u g a n o 2 0 1 4 基準を使用：治験責任医師及びI R Cによって評価された場合、7 8 %）。部分奏効が患者の少なくとも1 1 %で観察された（修正L u g a n o 2 0 1 4 基準を使用：治験責任医師が評価した場合は2 8 %、I R Cが評価した場合は2 2 %；L u g a n o 2 0 1 4 基準を使用：治験責任医師及びI R Cによって評価された場合、1 1 %）。1 名の患者（6 %）が疾患安定を示し、進行性疾患を示した患者はいなかった。

【表 1 4】

表 1 4．E O I 時の応答（有効性評価可能集団；R P 2 D；n = 1 8）。

誘導終了の応答 n = 1 8、n (%)	修正L u g a n o 2 0 1 4 ¹		L u g a n o 2 0 1 4	
	I N V	I R C	I N V	I R C
客観的応答	1 6 (8 9)	1 6 (8 9)	1 6 (8 9)	1 6 (8 9)
完全奏効 (%)	1 1 (6 1) ²	1 2 (6 7) ²	1 4 (7 8)	1 4 (7 8)
部分奏効	5 (2 8)	4 (2 2)	2 (1 1)	2 (1 1)
疾患安定	1 (6)	1 (6)	1 (6)	1 (6)
進行性疾患	0	0	0	0
欠落／評価不能	1 (6) ³	1 (6) ³	1 (6) ³	1 (6) ³
¹ 修正L u g a n o は、P E T－C Rを確認するために陰性骨髓生検を必要とする。P E T－P Rはまた、C T－P R基準を満たさなければならない。 ² C Rは、I N Vによる3名の患者及びI R Cによる2名の患者におけるE O Iにおける骨髓生検の欠如のためにP Rに低下した。 ³ 1名の患者は、幹細胞移植前に実施されたE O Iにおいて、C T（暫定スキャン）によって部分奏効を示したが、P E Tでは示さなかった。 C R＝完全奏効；C T＝コンピュータ断層撮影；E O I＝誘導終了；I N V＝治験責任医師による評価；I R C＝独立審査委員会による査定；P E T＝陽電子放射断層撮影；P R＝部分奏効。 骨髓生検（B M）を欠く理由： 1名の患者がB Mを拒否し、1名の治験責任医師がB Mを拒否し、1名のB Mが不注意で見落とされた。持続性B M陽性のためにグレードが低下した患者はいなかった。				

【0 4 6 3】

有効性評価可能集団（n = 1 8）について、フォローアップ期間の中央値は1 6 . 6 ヶ月（3 . 2 ～2 5 . 1 ヶ月）であった。無増悪生存期間の中央値に達しなかった。1 2 ヶ月の無増悪生存率（P F S）は9 0 %であった（図5）。試験処置の開始から開始して、1 2 ヶ月のP F S率を測定した（サイクル1、誘導期の1日目）。1 7 人の奏効者のうち、二人の患者がこれまでに疾患の進行を経験しており、残りの患者は進行中の奏効を示し、最長応答は2 1 ヶ月超である（図5）。

【0 4 6 4】

概要

本明細書で提供される安全性データは、オビヌツズマブ及びレナリドミドと組み合わせて投与されたボラツズマブベドチンが忍容性であることを実証している。さらに、P o l a－G－L e n 組合せの安全性プロファイルは、個々の薬物の既知のプロファイルと一致しており、有害事象は支持療法で管理可能であった。

【0 4 6 5】

同様の疾患状況における異なる処置に関する他の完了した研究及び進行中の研究からの現在利用可能なデータは、C T スキャンに基づく過去のC R 率がR / R F L について4 0 %であることを示している。例えば、R / R F L におけるオビヌツズマブとレナリドミドとの組合せのM o r s c h h a u s e r ら、2 0 1 7 による研究は、4 4 %のC R 率を示した（C h e s o n , 2 0 0 7 の基準を使用する）。R / R F L における別の抗C D 2 0 抗体（リツキシマブ）と組み合わせたレナリドミドの他の研究は、3 4 %（L e o

nardら、Am Soc of Hematology、2018；Cheson 2007基準、リツキシマブ感受性患者）、49%（Rummelら、Euro Hematology Assoc、2018；IWG 1999基準、リツキシマブ感受性患者）、及び40%（Rummelら Euro Hematology Assoc、2018；IWG 1999基準、リツキシマブ抵抗性患者）のCR率を示した。

【0466】

対照的に、表14に示すように、誘導終了時のPolal-G-Lenの組合せによる応答率は有望であり、完全奏効率が高い。例えば、ポラツズマブベドチン、レナリドミド、及びオビヌツズマブの組合せを投与したR/R FL患者におけるPET-CTに基づくCR率は、修正Lugano 2014基準を使用した場合、少なくとも61%であり、Lugano 2014基準を使用した場合、78%であった。

【0467】

さらに、本研究における12ヶ月の無増悪生存率90%は、同様の疾患状況における異なる処置を用いた他の完了した研究及び進行中の研究で観察されたPFS率よりも優れている。例えば、Morschhauserら、2017（R/R FL患者のオビヌツズマブ及びレナリドミド）では、76%の12ヶ月PFS率が観察された（Cheson、2007の基準を使用する）。R/R FLにおいて別の抗CD20抗体（リツキシマブ）と組み合わせたレナリドミドの他の研究は、75%（Rummelら、Euro Hematology Assoc、2018；IWG 1999基準、リツキシマブ感受性患者）及び60%（Rummelら、Euro Hematology Assoc、2018；IWG 1999基準、リツキシマブ難治性患者）の12ヶ月PFS率を示した。リツキシマブ感受性R/R FL患者におけるリツキシマブと組み合わせたレナリドミドの1つの研究は、IRCによって評価した場合に58%、治験責任医師によって評価した場合に53%の2年PFS確率を示した（Leonardら、（2019）J Clin Oncol、37（14）：1188-1199；Cheson 2007基準）。

【0468】

ポラツズマブベドチン、レナリドミド、及びオビヌツズマブの三重の組合せで処置された患者において観察されたCR及びPFSの高い割合は、レナリドミドとの抗CD20抗体（例えば、オビヌツズマブ又はリツキシマブ）の二重の組合せによる処置よりも有意に改善されている。

【0469】

結論

Polal-G-Lenの安全性プロファイルは、個々の薬物の既知のプロファイルと一致する。Polal-G-Lenを用いたEOI時の応答率は有望であり、利用可能なR/R FL処置と比較してCRが高い。さらに、Polal-G-LenによるPFS率は、利用可能なR/R FL処置で観察されたPFS率よりも優れている。

【0470】

実施例2：実施例1に記載される再発性又は難治性濾胞性リンパ腫（FL）における抗CD20抗体（オビヌツズマブ）及びレナリドミドと組み合わせた抗CD79b免疫複合体（ポラツズマブベドチン）の第Ib/I相試験の更新。

実施例1では、再発性又は難治性濾胞性リンパ腫（FL）患者におけるオビヌツズマブ及びレナリドミドと組み合わせたポラツズマブベドチンの第Ib/I相非盲検多施設非ランダム化用量漸増試験の安全性及び有効性の結果の中間解析を記載した。以下の実施例では、実施例1に記載の試験の追加の安全性及び有効性の結果を提供する。

【0471】

結果

用量漸増及びDLT

図6に示すように、用量漸増期中、用量制限毒性（DLT）により、コホート2では処置が停止した。その結果、コホート4及び6は開かなかった。コホート2で発生したDLTは、無症候性（出血の徴候又は症状なし）、グレード3の血小板減少症及び無症候性の

10

20

30

40

50

グレード4のアミラーゼ／リパーゼ上昇であった。グレード3の血小板減少事象の発生はサイクル1の28日目に起こり、サイクル2の開始を14日超遅延させた（試験処置は20日間保たれた）。グレード3の血小板減少事象が3つの試験薬物全てに関連することが決定された。血小板減少症は、試験薬について同定された又は潜在的なリスクであった。グレード4のアミラーゼ／リパーゼ上昇事象の開始はサイクル1の25日目に起こり、試験処置の中止及び支持療法で解消された。CTスキャンは、膵炎の証拠を示さなかった（膵炎は、試験薬物について同定又は潜在的リスクではなかった）。グレード4のアミラーゼ／リパーゼ上昇事象が3つの試験薬物全てに関連することが決定された。

【0472】

コホート2からの安全性データをさらに分析したところ、2人の患者がDLT事象を経験したことが示された：1人の患者はグレード4のアミラーゼ／リパーゼ上昇を経験し、1人の患者はグレード4の好中球減少症及びグレード3の血小板減少症を経験した。

【0473】

コホート1及び3をクリアし、コホート5の1.4mg/kgのポラツズマブベドチン及び20mgのレナリドミドの投与レジメンを、オビヌツズマブの固定用量と組み合わせた場合に推奨される第II相用量（RP2D）であると決定した（図6）。コホート3又はコホート5ではDLTは観察されなかった。

【0474】

患者特性

有益な集団

安全性評価可能な集団は56名の患者であった：用量漸増コホートからの16名の患者（10名の患者はRP2Dで処置されず、6名の患者はRP2D誘導を完了した）及び用量拡大コホートからの40名の患者。追跡期間の中央値は16.6ヶ月（2.1～39.5）であった。

【0475】

有効性評価可能な集団には46名の患者が含まれた：用量漸増コホートから6名の患者及びRP2D誘導を完了した用量拡大コホートから40名の患者。追跡期間の中央値は15.1ヶ月（2.1～29.5）であった。

【0476】

患者ベースライン特徴。

安全性評価可能及び有効性評価可能な集団の患者ベースライン特性を表15に示す。

【0477】

安全性評価可能な集団について、患者年齢の中央値は62歳であり、32～87歳の範囲であり、患者の59%は男性であり、98%はECOGパフォーマンスステータススコアが0～1であり、88%はAnn ArborステージIII/IVの疾患を有し、16%は巨大腫瘍病変（ ≥ 7 cm）を有し、43%は骨髄病変を有し、55%は3～5個のFLIPIリスク因子を有する高リスク群に分類され、23%は1回の先行ラインの処置を有し、25%は2回の先行ラインの処置を有し、52%は3回以上の処置ラインを有し、59%は最終の先行治療に対して難治性であり、71%は抗CD20治療の任意のラインに対して難治性であり、25%は化学免疫療法による最初の抗リンパ腫処置の開始から24ヶ月以内に疾患が進行した（第一選択処置でPOD24）。

【0478】

有効性評価可能な集団について、患者年齢の中央値は62歳であり、32～87歳の範囲であり、患者の65%は男性であり、98%はECOGパフォーマンスステータススコアが0～1であり、87%はAnn ArborステージIII/IVの疾患を有し、15%は巨大腫瘍病変（ ≥ 7 cm）を有し、48%は骨髄病変を有し、57%は3～5個のFLIPIリスク因子を有する高リスク群に分類され、24%は1回の先行ラインの処置を有し、24%は2回の先行ラインの処置を有し、52%は3回以上の処置ラインを有し、54%は最終の先行治療に対して難治性であり、70%は抗CD20治療の任意のラインに対して難治性であり、24%は化学免疫療法による最初の抗リンパ腫処置の開始から

10

20

30

40

50

24ヶ月以内に疾患が進行した（第一選択処置でPOD24）。有効性評価可能な集団（38名）の全ての試験患者は、CD79b（IHC2+及び3+）の中程度から強い発現を有していた。

【表15】

表15. 患者ベースライン特徴。

特徴	安全性集団 n = 56	有効性集団 N = 46
年齢の中央値、歳（範囲）	62（32－87）	62（32－87）
雄、n（%）	33（59）	30（65）
ECOG PS 0－1、n（%）	55（98）	45（98）
Ann Arbor 病期 III／IV、n（%）	49（88）	40（87）
巨大腫瘍病変（≥7cm）、n（%）	9（16）	7（15）
骨髄浸潤、n（%）	24（43）	22（48）
FLIPI 高≥3、n（%）	31（55）	26（57）
先行ラインの処置の数、n（%）		
1	13（23）	11（24）
2	14（25）	11（24）
≥3	29（52）	24（52）
先行ラインの処置の中央値（範囲）	3（1－7）	3（1－5）
最終の先行治療に対する難治性1、n（%）	33（59）	25（54）
抗CD20療法の任意のラインに対する難治性2、n（%）	40（71）	32（70）
第一選択処置 ³ でのPOD24、n（%）	14（25）	11（24）
¹ 最後の抗リンパ腫療法の終了日から6ヶ月以内に応答、進行又は再発がないと定義される。 ² 最終の先行ラインの処置の間の抗CD20剤による治療の6ヶ月以内に応答、進行又は再発がないと定義される。 ³ 化学免疫療法による最初の抗リンパ腫処置の開始から24ヶ月以内の疾患の進行と定義される。		

【0479】

安全性

有害事象

全ての有害事象（AE）の概要を表16に提供する。患者の84%がグレード3～4のAEを経験し、患者の2%（1人の患者）がグレード5のAEを経験した（進行性疾患及び新規抗リンパ腫処置後の敗血症性ショック（TAK-659、チロシンキナーゼ阻害剤））。患者の57%が重篤なAEを経験した。用量の中断につながるAEは患者の77%で発生したが、用量の減少につながるAEは患者の34%で発生した。患者の30%がAEを経験し、任意の薬物の中止に至った。薬物中断をもたらすAEには、肺炎、肺新生物悪性腫瘍、及び血小板減少症が含まれた。用量の中断、減少及び中断の大部分はレナリドミドに起因して生じた。

【0480】

7人の患者が輸血を必要とした。

10

20

30

40

50

【表 1 6】

表 1 6 . 全ての有害事象の概要。

少なくとも 1 つの A E を有する患者の総数、n (%)	n = 5 6
任意のグレードの A E	5 6 (1 0 0)
グレード 5 の A E	1 (2)
グレード 3 ～ 4 の A E	4 7 (8 4)
重篤な A E	3 2 (5 7)
用量の中断をもたらす A E	4 3 (7 7)
用量の減少をもたらす A E	1 9 (3 4)
任意の薬物中止をもたらす A E	1 7 (3 0)

10

【 0 4 8 1】

最も一般的な A E は、感染症及び寄生虫感染症（ 7 5 % ）、好中球減少症（ 6 4 % ）、血小板減少症（ 5 2 % ）、下痢（ 4 1 % ）、貧血（ 3 9 % ）、発熱（ 3 9 % ）、I R R （ 3 4 % ）及び末梢性ニューロパチー（ 2 9 % ）であった。 1 2 . 5 % 以上の患者に発生する A E の概要を表 1 7 に示す。

20

30

40

50

【表 1 7】

表 1 7. 患者の 1 2. 5 % 以上で発生する有害事象の要約。

全有害事象、n (%)	n = 5 6
感染及び伝染 ¹	4 2 (7 5)
好中球減少症	3 6 (6 4)
血小板減少症	2 9 (5 2)
下痢	2 3 (4 1)
貧血	2 2 (3 9)
発熱	2 2 (3 9)
注入関連反応 (I R R)	1 9 (3 4)
末梢性ニューロパチー ²	1 7 (3 0)
咳	1 5 (2 7)
疲労	1 4 (2 5)
発疹 ³	1 4 (2 5)
悪心	1 2 (2 1)
A L T 増加	1 1 (2 0)
無力	1 0 (1 8)
便秘	1 0 (1 8)
食欲減退	1 0 (1 8)
関節痛	8 (1 4)
血中クレアチニン増加	8 (1 4)
腹痛	7 (1 3)
A S T 増加	7 (1 3)
背部痛	7 (1 3)
低カリウム血症	7 (1 3)
¹ 感染症は、器官別大分類の用語として示される；他の全ての A E は、「基本語」によって報告される。 ² 末梢性ニューロパチー標準 M e d D R A クエリには、末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、末梢神経障害、知覚異常、知覚鈍麻、及び神経痛が含まれた。 ³ 発疹には、黄斑部によく見られる発疹及び紅斑性発疹が含まれた。	

【 0 4 8 2 】

グレード 3 ～ 4 の有害事象の要約を表 1 8 に提供する。最も一般的な血液学的グレード 3 ～ 4 の A E は好中球減少症であった (5 5 %) 。最も一般的な非血液学的グレード 3 ～ 4 の A E は感染症及び寄生虫感染症であった (2 0 %) 。

10

20

30

40

50

【表 18】

表 18. グレード 3～4 の A E の概要。

総患者数、n (%)	n = 56
グレード 3～4 の A E の合計（2 人以上の患者）	47 (84)
血液学的 A E	
好中球減少症	31 (55)
血小板減少症	15 (27)
貧血	8 (14)
発熱性好中球減少症	6 (11)
非血液学的 A E	
感染及び伝染 ¹	11 (20)
低カリウム血症	3 (5)
下痢	2 (4)
リパーゼ増加	2 (4)
臨床検査の腫瘍崩壊症候群	2 (4)
A L T 増加	2 (4)
失神	2 (4)

10

20

【0483】

グレード 3～4 の感染及び感染 A E は、下気道感染症及び好中球減少性敗血症のそれぞれの 2 つの事象、並びに以下のそれぞれの 1 つの事象を含んでいた：細気管支炎、海綿静脈洞血栓症、精巣上体炎、フルンケル、肺感染、敗血症性ショック、副鼻腔炎及び尿路感染。フィルグラステム（顆粒球コロニー刺激因子）を誘導期に 31 名の患者（55%）に使用し、維持期に 20 名の患者（36%）に使用した。誘導期に 1 名の患者（2%）及び維持期に 1 名の患者（2%）に血小板輸血を行った。

30

【0484】

特別な関心対象の有害事象（A E S I）の概要を表 19 に提供する。患者の 7% が腫瘍フレアを経験し、2% が骨髄異形成症候群を経験し（1 名の患者）、2% が肺新生物悪性腫瘍を経験した（1 名の患者）。

【表 19】

表 19. 特別な関心のある A E の概要。

総患者数、n (%)	n = 56
新生物、良性、悪性及び不明	
腫瘍フレア	4 (7)
骨髄異形成症候群	1 (2)
肺新生物悪性腫瘍	1 (2)

40

【0485】

追加の選択された A E の概要を表 20 に示す。グレード 3 の臨床検査の腫瘍崩壊症候群（T L S）の 2 つの事象が発生した。臨床的な T L S は記録されておらず、T L S 事象は支持療法で解消された。合計で、末梢性ニューロパチー 5 件、知覚異常 5 件、末梢性運動

50

ニューロパチー 2 件、末梢性感覚ニューロパチー 2 件、知覚鈍麻 1 件、神経痛 2 件が発生した（表 17 も参照）。また、腫瘍フレアが 4 件、骨髄異形成症候群が 1 件、肺新生物悪性腫瘍が 1 件発生した（表 19 も参照）。骨髄異形成症候群及び肺新生物悪性腫瘍は、標準的な MedDRA クエリ（SMQ-w）に従って第 2 の悪性腫瘍として分類されなかった。

【表 20】

表 20. 選択された A E の概要。

事象の総数、n (%)					
	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	合計
T L S					
臨床検査 T L S ¹	0	0	2 (4)	0	2 (4)
末梢性ニューロパチー					
末梢性ニューロパチー	4 (7)	1 (2)	0	0	5 (9)
知覚異常	5 (9)	0	0	0	5 (9)
末梢性運動ニューロパチー	1 (2)	1 (2)	0	0	2 (4)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (4)	0	0	0	2 (4)
感覚鈍麻	1 (2)	0	0	0	1 (2)
神経痛	0	2 (4)	0	0	2 (4)
新生物、良性、悪性及び不明					
腫瘍フレア	2 (4)	2 (4)	0	0	4 (7)
骨髄異形成症候群	0	0	0	1 (2)	1 (2)
肺新生物悪性腫瘍	0	0	1 (2)	0	1 (2)

【0486】

治験薬の中止

任意の試験薬の 19 回の中断が発生した。任意の試験薬の中止をもたらす最も一般的な血液学的 A E は血小板減少症であった（4 事象）。増大したリパーゼの 1 つの事象が起こった。試験薬の中止をもたらす最も一般的な感染及び寄生 A E は、下気道感染症であった（2 事象）。任意の試験薬の中止をもたらす A E の概要を表 21 に提供する。

【表 2 1】

表 2 1. 任意の試験薬の中止につながる A E 事象の概要。

事象の総数	19
非血液学的 A E	
血小板減少症	4
貧血	1
好中球減少症	1
感染及び伝染	
下気道感染症	2
海綿静脈洞血栓症	1
肺炎	1
副鼻腔炎	1
その他	
急性冠動脈症候群	1
アミラーゼ／リパーゼ増加	1
大腸炎	1
眼出血	1
間質性肺疾患	1
肺新生物悪性腫瘍	1
骨髄異形成症候群	1
肺臓炎	1

【0487】

安全性データをさらに分析したところ、9 人の患者（16%）が発疹の A E を経験し、発熱、注入関連反応、及び無力症のグレード 3～4 の有害事象がそれぞれ 1 人の患者によって経験されたことが示された。さらに、最も一般的な重篤な A E は、発熱性好中球減少症（n = 5、9%）及び発熱（n = 4、7%）であり、16 名（29%）の患者が末梢性ニューロパチーを経験した（全てグレード 1 又は 2 であり、処置修正は必要とされなかった）。この分析はまた、誘導中のレナリドミドの用量減少が、A E に起因して 18 名（32%）の患者において必要であり、最も一般的には好中球減少症（n = 5、9%）及び血小板減少症（n = 5、9%）に起因することを示した。2 人の患者は、維持中にレナリドミド用量の減少を必要とし、1 人は好中球減少症に起因し、1 人は末梢性ニューロパチーに起因した。ボラツズマブベドチン又はオビヌツズマブの用量減少はなかった。さらに、17（30%）の試験処置の中断のうち、4 つは血小板減少症によるものであり、2 つは下気道感染症によるものであり、1 つは急性冠動脈症候群、アミラーゼ／リパーゼ増加、貧血、海綿静脈洞血栓症、大腸炎、間質性肺疾患、悪性肺新生物、骨髄異形成症候群、好中球減少症、肺炎、肺臓炎、及び副鼻腔炎のそれぞれによるものであった。全体として、6 人の患者が疾患の進行（PD）のために死亡した。

【0488】

有効性

試験中止

有効性評価可能な集団の 46 名の患者のうち、39 名の患者が誘導期を完了した。有効

性評価可能な集団の5人の患者は死亡のために試験を中止し、1人の患者はAEのために試験を中止し、4人の患者は試験を取りやめた。5人の死亡のうち、3人は疾患の進行によるものであり、2人は新しい抗リンパ腫治療（幹細胞移植）後の合併症によるものであった。

【0489】

曝露

表22に示すように、誘導期の間、オビヌツズマブ、ポラツズマブベドチン及びレナリドミドの投与回数の中央値は、それぞれ8、6及び124であった。誘導処置の期間の中央値は、オビヌツズマブ及びポラツズマブベドチンについては4.7ヶ月であり、レナリドミドについては5.3ヶ月であった。

【表22】

表22. 誘導処置中の処置曝露の概要。

	オビヌツズマブ	ポラツズマブベドチン	レナリドミド
	(N=46)	(N=46)	(N=46)
投与された用量の中央値、n	8 (1-8)	6 (1-6)	124 (7-127)
用量強度中央値 (範囲)、%	100 (84-100)	99.9 (71-108)	94 (38-101)
誘導処置期間中央値 (ヶ月)、n	4.7 (0-6)	4.7 (0-6)	5.3 (0-7)

【0490】

応答

処置に対する応答を、誘導終了時（EOI）処置で、修正Lugano 2014基準（PET-CT及びPET-PRを確認するために、並びにCT-PR基準を満たすために、骨髓生検が陰性であることを必要とした）及びPET結果でのみLugano 2014基準を用いて評価した（表23）。

【0491】

Lugano 2014基準（PETのみ）又は修正Lugano 2014基準を使用した客観的応答率（ORR）は、治験責任医師によって評価された場合は83%、独立審査委員会（IRC）によって評価された場合は76%であった。

【0492】

修正Lugano 2014基準又はLugano 2014基準（PET結果のみ）のいずれかを使用した場合の、患者の少なくとも61%で観察された完全奏効（修正Lugano 2014基準を使用：治験責任医師が評価した場合は61%、IRCが評価した場合は63%；Lugano 2014基準を使用（PET結果のみ）：治験責任医師又はIRCによって評価された場合、72%）。

【0493】

修正Lugano 2014基準を使用して評価した完全奏効を、治験責任医師による6名の患者及びIRCによる4名の患者における骨髓生検の欠落に起因して部分応答にダウングレードした。持続性BM陽性のためにグレードが低下した患者はいなかった。

【0494】

修正Lugano 2014基準を用いて評価した部分応答は、治験責任医師が決定した場合に22%の患者で、IRCが決定した場合に13%の患者で観察された。Lugano 2014基準（PET結果のみ）を使用すると、治験責任医師によって評価された場合に9%の患者及びIRCによって評価された場合に4%の患者で部分応答が観察された。

【0495】

最大9%の患者が疾患安定を示した（修正Lugano 2014基準又はLugano 2014基準（PET結果のみ）を使用：治験責任医師によって評価された場合は7%及

び I R C によって評価された場合は 9 %。疾患の進行は、最大 7 % の患者で観察された（修正 L u g a n o 2014 基準又は L u g a n o 2014 基準（P E T 結果のみ）を使用：治験責任医師によって評価された場合は 7 % 及び I R C によって評価された場合は 2 %）。

【0496】

修正 L u g a n o 2014 基準又は L u g a n o 2014 基準（P E T 結果のみ）のいずれかを使用して表 23 に列挙された欠落又は評価不能患者のうち、3 人の患者が初期の進行性疾患のために欠落していると分類され、スキャンは I R C に送信されなかった。E O I に達する前に P D を経験した患者のうち 2 人が P D の結果として死亡した。

【表 23】

表 23. E O I 時の応答（有効性評価可能集団；R P 2 D；n = 46）。

誘導終了時の応答（N = 46）				
最良総合応答、n（%）	修正 L u g a n o 2014 ¹		L u g a n o 2014	
	I N V	I R C	I N V	I R C
ORR	38（83）	35（76）	38（83）	35（76）
CR	28（61） ²	29（63） ²	33（72）	33（72）
PR	10（22）	6（13）	4（9）	2（4）
SD	3（7）	4（9）	3（7）	4（9）
PD	3（7）	1（2）	3（7）	1（2）
欠落／評価不能	2（4）	6（13） ³	2（4）	6（13） ³

¹ 修正 L u g a n o は、P E T - C R 及び P E T - P R を確認するため、並びに C T - P R 基準を満たすために陰性 B M B を必要とした。

² C R は、I N V による 6 名の患者及び I R C による 4 名の患者において、B M B を欠くために P R に低下した。

³ 三人の患者が早期 P D を経験し、スキャンは I R C に送られず、したがって、欠落と分類された。

B M B = 骨髄生検；C R = 完全奏効；C T = コンピュータ断層撮影；E O I = 誘導終了；I N V = 治験責任医師の評価；I R C = 独立審査委員会評価；O R R = 客観的な応答率；P D = 進行性疾患；P E T = 陽電子放射断層撮影；P R = 部分奏効；S D = 疾患安定。

【0497】

無増悪生存期間（P F S）の中央値に達しなかった。図 9 に提供された K a p l a n - M e i e r プロットに示すように、治験責任医師によって評価された 12 ヶ月の P F S 率は 83.4 %（信頼区間：70.85，95.96）であり、追跡調査の期間の中央値は 15.1 ヶ月であった。有効性評価可能な集団の 46 人の患者のうち、3 人の患者が進行性疾患のため死亡し、2 人の患者が新しい抗リンパ腫治療（幹細胞移植）後の合併症のため死亡した。

【0498】

有効性評価可能な集団における各患者についての追跡期間及び応答結果の概要を図 8 に提供する。

【0499】

有効性データをさらに分析したところ、34 名の患者（74 %）が、L u g a n o 2014 基準に基づいて治験責任医師によって評価されるように完全奏効（C R）を有したことが示された。

【0500】

サブグループ分析

化学免疫療法による最初の抗リンパ腫処置の開始から 24 ヶ月以内に疾患が進行した患

者サブグループ（第一選択処置でPOD24）又は第一選択処置でPOD24なしの患者サブグループの分析は、第一選択処置でPOD24を有する患者は45%の完全奏効率を有し、第一選択処置でPOD24なしの患者は80%の完全奏効率を有することを示した（図7A）。

【0501】

3～5個のFLIPIリスク因子を有する高リスク群に属すると分類された患者（高FLIPIサブグループ）を有すると分類された患者を、1～2個のFLIPIリスク因子を有すると分類された患者（FLIPI 1～2のサブグループ）と比較すると、高FLIPIサブグループは70%の完全奏効率を有し、一方、FLIPI 1～2のサブグループは75%の完全奏効率を有することが明らかになった（図7B）。

10

【0502】

最終ラインの処置に対して難治性の疾患を有する患者のサブグループは60%の完全奏効率を示したが、最終ラインの処置に対して難治性ではない疾患を有する患者は86%の完全奏効率を示した（図7C）。

【0503】

3回以上の先行ラインの処置を有する患者は71%の完全奏効率を示したが、1～2回の先行ラインの処置を有する患者は72%の完全奏効率を示した（図7D）。

【0504】

患者サブグループの追加の分析を図10A～図10Dに示す。図10Aに示すように、第一選択処置でPOD24を有する患者は55%の完全奏効率（ORR）を有したが、第一選択処置でPOD24を有さない患者は83%のORRを有した。高FLIPIサブグループの患者は70%のORRを有していたが、低FLIPIサブグループの患者は85%のORRを有していた（図10B）。最後の抗リンパ腫治療終了日から6ヶ月以内に应答、進行又は再発がないと定義される難治性疾患を有する患者は68%のORRを有していたが、難治性疾患を有さない患者は86%のORRを有していた（図10C）。最後に、1～2回の先行ラインの処置を有する患者は77%のORRを有したが、3回以上の先行ラインの処置を有する患者は75%のORRを有した（図10D）。

20

【0505】

結論

この実施例に示される結果は、新規な三重の組合せであるPolar-G-Lenが、個々の薬物の既知のプロファイルと一致する安全性プロファイルを示すことを示している。さらに、重度に前処置され、以前の処置に対して難治性であった患者を含む有効性評価可能な集団は、約83%の12ヶ月PFS率及びEOIに高いCR率を示した。

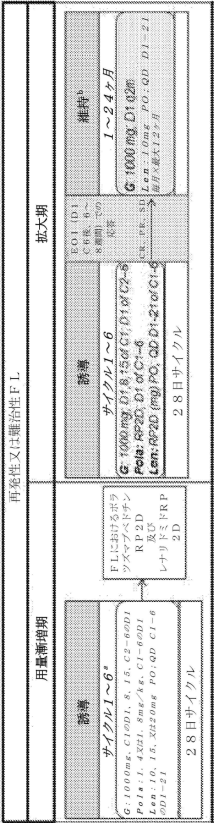
30

【0506】

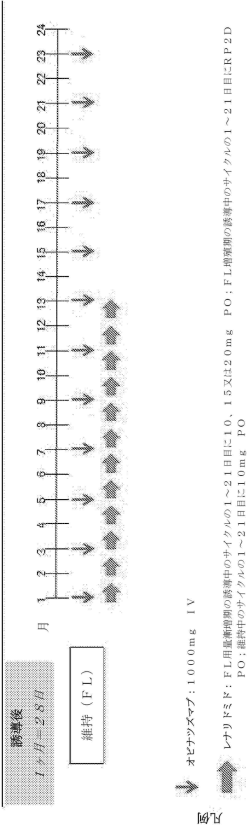
上述の発明を、理解を明確にする目的で、説明及び実施例によって、ある程度詳細に説明してきたが、説明及び実施例は、本発明の範囲を限定するものと解釈すべきではない。本明細書に引用される全ての特許及び科学文献の開示は、参照によりその全体が明示的に組み込まれる。

40

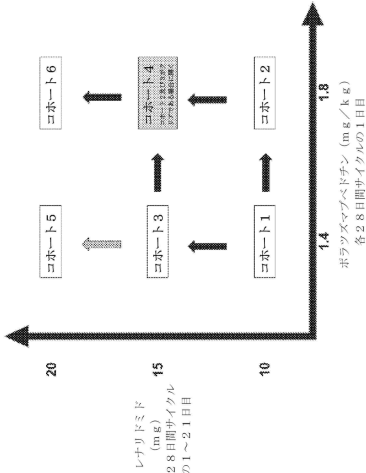
【図面】
【図 1】



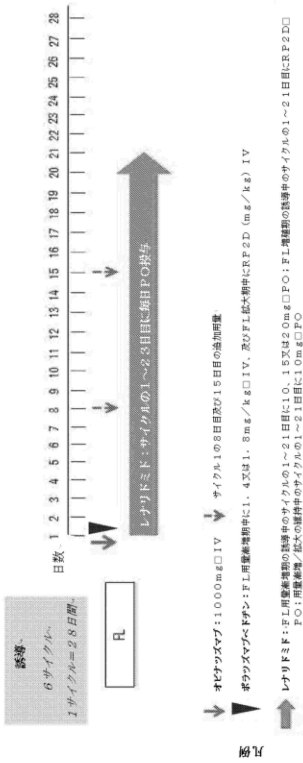
【図 2 B】



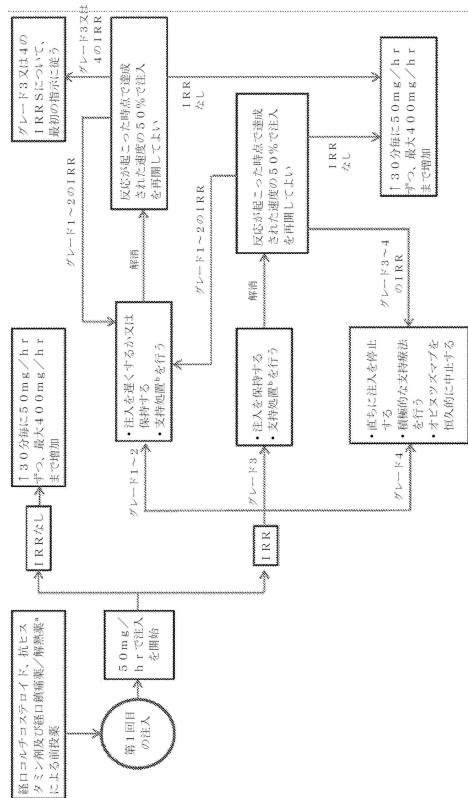
【図 3】



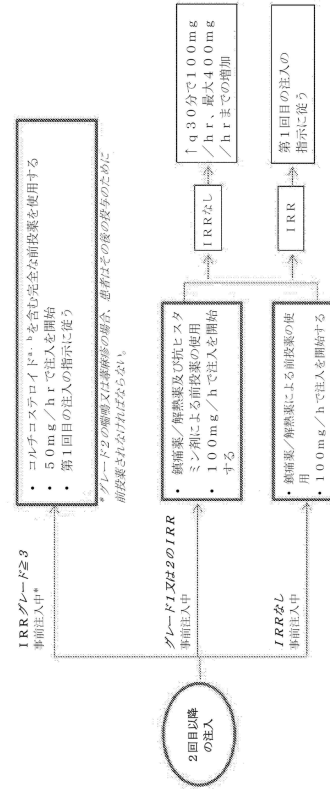
【図 2 A】



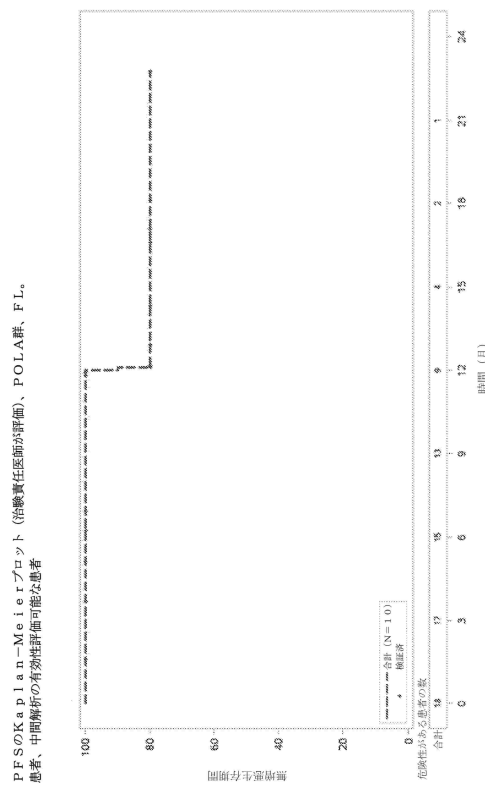
【図 4 A】



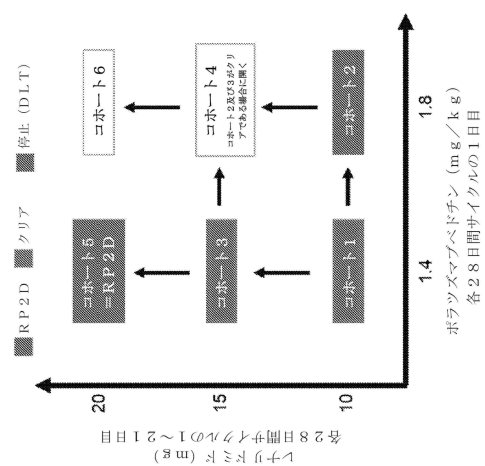
【図 4 B】



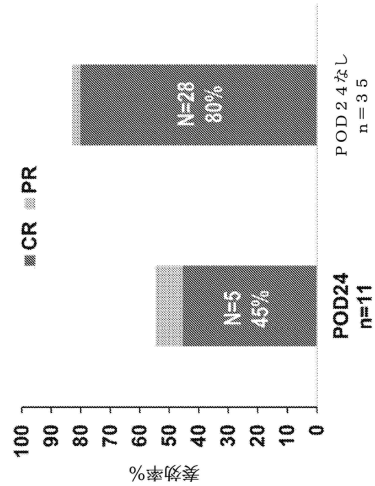
【図 5】



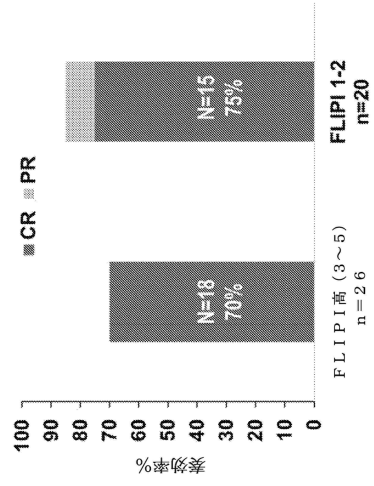
【図 6】



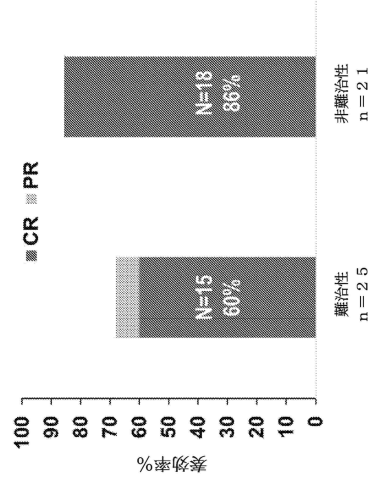
【図 7 A】



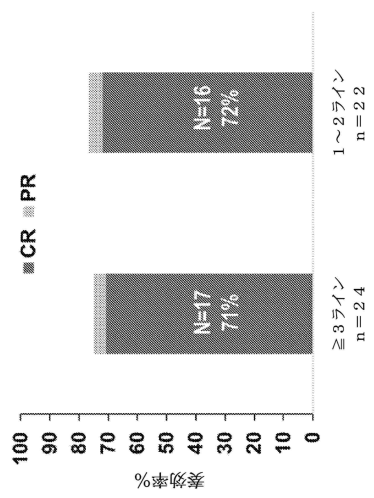
【図 7 B】



【図 7 C】



【図 7 D】



10

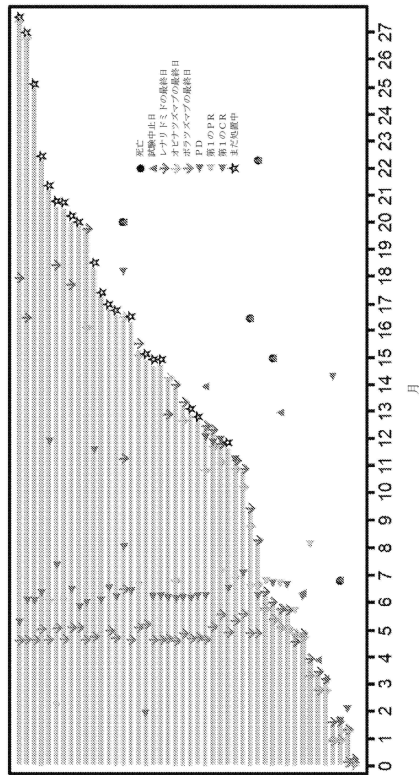
20

30

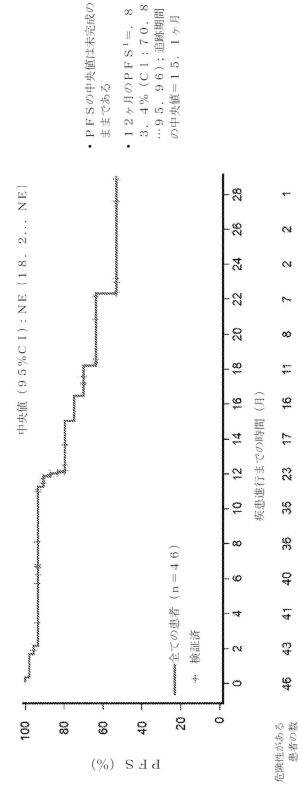
40

50

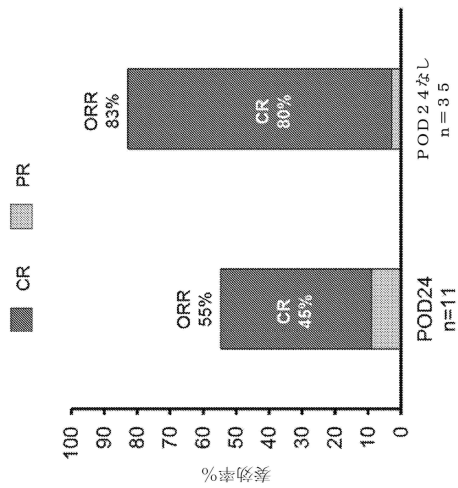
【図 8】



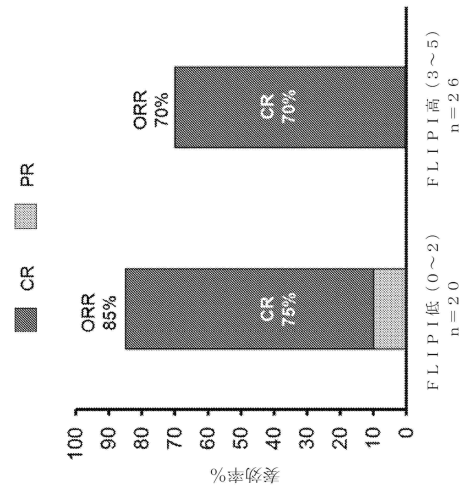
【図 9】



【図 10 A】



【図 10 B】



10

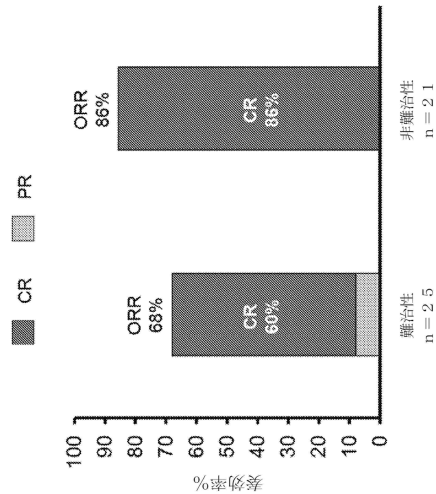
20

30

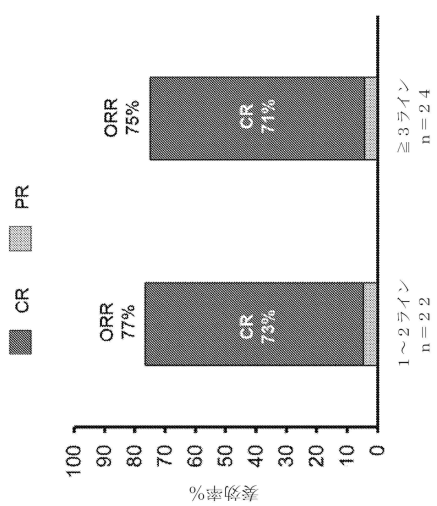
40

50

【図 10 C】



【図 10 D】



10

【配列表】

0007550794000001.app

20

30

40

50

フロントページの続き

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/894,602

(32)優先日 令和1年8月30日(2019.8.30)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/931,205

(32)優先日 令和1年11月5日(2019.11.5)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/944,305

(32)優先日 令和1年12月5日(2019.12.5)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

イーエヌエー ウェイ 1, シー／オー ジェネンテック, インコーポレイテッド

審査官 柴原 直司

(56)参考文献 History of Change for Study:NCT02600897, [online], 2019-APR-26, ClinicalTrials.gov archive, NCT ID:NCT02600897 [Retrieved on 2023-APR-25], 〈URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT02600897?V_24=View#StudyPageTop〉

History of Change for Study:NCT01691898, [online], 2019-MAY-01, ClinicalTrials.gov archive, NCT ID:NCT01691898 [Retrieved on 2023-APR-25], 〈URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT01691898?V_70=View#StudyPageTop〉

J. Clin. Oncol., 2015年, 33, [31], p.3635-3640

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 9 / 3 9 5

A 6 1 K 4 7 / 6 8

A 6 1 P 3 5 / 0 2

C a p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)