



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113710706 A

(43) 申请公布日 2021.11.26

(21) 申请号 202080030200.5

(22) 申请日 2020.02.27

(30) 优先权数据

62/811,513 2019.02.27 US

62/832,769 2019.04.11 US

62/835,941 2019.04.18 US

62/866,309 2019.06.25 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.10.20

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/020135 2020.02.27

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/176748 EN 2020.09.03

(71) 申请人 豪夫迈·罗氏有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 R·D·孟 R·W·谢

N·S·帕蒂尔 S·K·凯莱

K·L·克林米勒 W·M·弗拉纳根

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 封新琴

(51) Int.Cl.

C07K 16/28 (2006.01)

C07K 16/30 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

权利要求书8页 说明书112页

序列表22页 附图1页

(54) 发明名称

用于抗TIGIT抗体和抗CD20抗体或抗CD38抗体治疗的给药

(57) 摘要

本发明提供了用于治疗癌症的给药方法。特别地,提供了通过施用抗TIGIT拮抗剂抗体和抗CD20抗体或抗CD38抗体的组合来治疗患有癌症例如血液癌症的人类患者的方法。

1. 一种用于治疗患有血液癌症的受试者的方法,所述方法包括在包含至少九个给药周期的给药方案中向所述受试者施用约30mg至约1200mg的固定剂量的抗TIGIT拮抗剂抗体和约8mg/kg至约24mg/kg的剂量的抗CD38抗体,其中:

(a) 所述抗TIGIT拮抗剂抗体每三周施用一次;并且

(b) 所述抗CD38抗体在给药周期1-3中的各周期每周施用一次,在给药周期4-8中的各周期每三周施用一次,并且从给药周期9开始每四周施用一次。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中每个给药周期的长度为21天。

3. 根据权利要求1或2所述的方法,其中所述抗TIGIT拮抗剂抗体在或约在每个给药周期的第1天施用。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的方法,其中所述抗CD38抗体在或约在给药周期1-3中的各周期的第1天、第8天和第15天施用,在或约在给药周期4-8中的各周期的第1天施用,以及在或约在给药周期9的第1天施用。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的方法,其中所述抗TIGIT拮抗剂抗体和所述抗CD38抗体均在或约在给药周期1-9中的各周期的第1天施用。

6. 根据权利要求5所述的方法,其中所述抗TIGIT拮抗剂抗体在所述抗CD38抗体之前施用。

7. 根据权利要求6所述的方法,其中所述方法包括施用所述抗TIGIT拮抗剂抗体后的第一观察期和施用所述抗CD38抗体后的第二观察期。

8. 根据权利要求7所述的方法,其中所述第一观察期和所述第二观察期各自的长度在约30分钟至约60分钟之间。

9. 根据权利要求5所述的方法,其中所述抗CD38抗体在所述抗TIGIT拮抗剂抗体之前施用。

10. 根据权利要求9所述的方法,其中所述方法包括施用所述抗CD38抗体后的第一观察期和施用所述抗TIGIT拮抗剂抗体后的第二观察期。

11. 根据权利要求10所述的方法,其中所述第一观察期和所述第二观察期各自的长度在约30分钟至约60分钟之间。

12. 根据权利要求1-11中任一项所述的方法,其中所述给药方案包含至少12个给药周期。

13. 根据权利要求12所述的方法,其中所述给药方案包含至少16个给药周期。

14. 根据权利要求1-13中任一项所述的方法,其进一步包括在每次施用所述抗CD38抗体之前向所述受试者施用皮质类固醇。

15. 根据权利要求1-14中任一项所述的方法,其进一步包括在每次施用所述抗CD38抗体之前向所述受试者施用解热剂。

16. 根据权利要求1-15中任一项所述的方法,其进一步包括在每次施用所述抗CD38抗体之前向所述受试者施用抗组胺剂。

17. 根据权利要求1-16中任一项所述的方法,其进一步包括在每次施用所述抗CD38抗体之前向所述受试者施用皮质类固醇、解热剂和抗组胺剂。

18. 根据权利要求14-17中任一项所述的方法,其中所述皮质类固醇为甲泼尼龙,所述解热剂为对乙酰氨基酚,和/或所述抗组胺剂为苯海拉明。

19. 根据权利要求1-18中任一项所述的方法, 其中所述方法包括在施用所述抗CD38抗体之后的两天中的每一天向所述受试者施用皮质类固醇。

20. 根据权利要求1-19中任一项所述的方法, 其中所述方法包括向所述受试者施用约16mg/kg的剂量的所述抗CD38抗体。

21. 根据权利要求1-20中任一项所述的方法, 其中所述抗CD38抗体为抗CD38拮抗剂抗体。

22. 根据权利要求1-21中任一项所述的方法, 其中所述抗CD38抗体包含以下互补决定区(CDR):

- (a) CDR-H1, 其包含SFAMS (SEQ ID NO:20) 的氨基酸序列;
- (b) CDR-H2, 其包含AISGSGGGTYADSVKG (SEQ ID NO:21) 的氨基酸序列;
- (c) CDR-H3, 其包含DKILWFGPEVFDY (SEQ ID NO:22) 的氨基酸序列;
- (d) CDR-L1, 其包含RASQSVSSYLA (SEQ ID NO:23) 的氨基酸序列,
- (e) CDR-L2, 其包含DASNRAT (SEQ ID NO:24) 的氨基酸序列, 和
- (f) CDR-L3, 其包含QQRSNWPPTF (SEQ ID NO:25) 的氨基酸序列。

23. 根据权利要求22所述的方法, 其中所述抗CD38抗体进一步包含以下轻链可变区框架区(FR):

- (a) FR-L1, 其包含EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC (SEQ ID NO:26) 的氨基酸序列;
- (b) FR-L2, 其包含WYQQKPGQAPRLLIY (SEQ ID NO:27) 的氨基酸序列;
- (c) FR-L3, 其包含GIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVYYC (SEQ ID NO:28) 的氨基酸序列; 和
- (d) FR-L4, 其包含GQGTKVEIK (SEQ ID NO:29) 的氨基酸序列。

24. 根据权利要求23所述的方法, 其中所述抗CD38抗体进一步包含以下重链可变区FR:

- (a) FR-H1, 其包含EVQLLESGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFN (SEQ ID NO:30) 的氨基酸序列;
- (b) FR-H2, 其包含WVRQAPGKGLEWVS (SEQ ID NO:31) 的氨基酸序列;
- (c) FR-H3, 其包含RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAK (SEQ ID NO:32) 的氨基酸序列; 和
- (d) FR-H4, 其包含WGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:33) 的氨基酸序列。

25. 根据权利要求22-24中任一项所述的方法, 其中所述抗CD38抗体进一步包含:

- (a) 重链可变(VH)结构域, 其包含与
EVQLLESGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFNSFAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGGTYADSVKGRFTISR
DN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAKDKILWFGPEVFDYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:34) 的氨基酸序列
具有至少95%序列同一性的氨基酸序列;

- (b) 轻链可变(VL)结构域, 其包含与
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFT
LTSSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:35) 的氨基酸序列具有至少95%序列
同一性的氨基酸序列; 或

- (c) 如(a)中的VH结构域和如(b)中的VL结构域。

26. 根据权利要求25所述的方法, 其中所述抗CD38抗体包含:

- (a) VH结构域,其包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列;和
- (b) VL结构域,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。
- 27. 根据权利要求1-26中任一项所述的方法,其中所述抗CD38抗体为单克隆抗体。
- 28. 根据权利要求1-27中任一项所述的方法,其中所述抗CD38抗体为人抗体。
- 29. 根据权利要求1-28中任一项所述的方法,其中所述抗CD38抗体为全长抗体。
- 30. 根据权利要求1-29中任一项所述的方法,其中所述抗CD38抗体为达雷木单抗。
- 31. 根据权利要求1-28中任一项所述的方法,其中所述抗CD38抗体为选自由Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、单链可变片段(scFv)和(Fab')₂片段组成的组的结合CD38的抗体片段。
- 32. 根据权利要求1-31中任一项所述的方法,其中所述抗CD38抗体为IgG类抗体。
- 33. 根据权利要求32所述的方法,其中所述IgG类抗体为IgG1亚类抗体。
- 34. 根据权利要求1-33中任一项所述的方法,其中所述方法包括向所述受试者静脉内施用所述抗CD38抗体。
- 35. 根据权利要求1-34中任一项所述的方法,其中所述血液癌症为骨髓瘤。
- 36. 根据权利要求35所述的方法,其中所述骨髓瘤为多发性骨髓瘤(MM)。
- 37. 根据权利要求36所述的方法,其中所述MM为复发性或难治性MM。
- 38. 一种用于治疗患有血液癌症的受试者的方法,所述方法包括在包含至少第一、第二和第三给药周期的给药方案中向所述受试者施用约30mg至约1200mg的固定剂量的抗TIGIT拮抗剂抗体和约250mg/m²至约500mg/m²的剂量的抗CD20抗体,其中:
 - (a) 所述抗TIGIT拮抗剂抗体每三周施用一次;并且
 - (b) 所述抗CD20抗体每周施用一次。
- 39. 根据权利要求38所述的方法,其中:
 - (a) 所述给药方案的每个给药周期包括单剂量的所述抗TIGIT拮抗剂抗体;
 - (b) 所述第一给药周期包括第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3)的所述抗CD20抗体;
 - (c) 所述第二给药周期包括第一剂量(C2D1)、第二剂量(C2D2)和第三剂量(C2D3)的所述抗CD20抗体;并且
 - (d) 所述第三给药周期包括至少第一剂量(C3D1)和第二剂量(C3D2)的所述抗CD20抗体。
- 40. 根据权利要求38或39所述的方法,其中所述给药方案包含总共八次剂量的所述抗CD20抗体。
- 41. 根据权利要求38-40中任一项所述的方法,其中每个给药周期的长度为21天。
- 42. 根据权利要求38-41中任一项所述的方法,其中所述方法包括在或约在每个给药周期的第1天向所述受试者施用所述抗TIGIT拮抗剂抗体。
- 43. 根据权利要求38-42中任一项所述的方法,其中所述方法包括分别在或约在所述第一给药周期的第1天、第8天和第15天向所述受试者施用所述C1D1、所述C1D2和所述C1D3的所述抗CD20抗体。
- 44. 根据权利要求38-43中任一项所述的方法,其中所述方法包括分别在或约在所述第二给药周期的第1天、第8天和第15天向所述受试者施用所述C2D1、所述C2D2和所述C2D3的所述抗CD20抗体。

45. 根据权利要求38-44中任一项所述的方法, 其中所述方法包括分别在或约在所述第三给药周期的第1天和第8天向所述受试者施用所述C3D1和所述C3D2的所述抗CD20抗体。

46. 根据权利要求38-45中任一项所述的方法, 其中所述抗TIGIT拮抗剂抗体和所述抗CD20抗体均在或约在给药周期1、2和3中的各周期的第1天施用。

47. 根据权利要求46所述的方法, 其中所述抗TIGIT拮抗剂抗体在所述抗CD20抗体之前施用。

48. 根据权利要求46或47所述的方法, 其中所述方法包括施用所述抗TIGIT拮抗剂抗体后的第一观察期和施用所述抗CD20抗体后的第二观察期。

49. 根据权利要求48所述的方法, 其中所述第一观察期和所述第二观察期各自的长度在约30分钟至约60分钟之间。

50. 根据权利要求38-49中任一项所述的方法, 其中所述给药方案包含至少12个给药周期。

51. 根据权利要求50所述的方法, 其中所述给药方案包含至少16个给药周期。

52. 根据权利要求38-51中任一项所述的方法, 其中所述受试者对所述抗TIGIT拮抗剂抗体具有输液相关反应(IRR), 并且所述方法进一步包括在随后施用所述抗TIGIT拮抗剂抗体之前向所述受试者施用抗组胺剂和/或解热剂。

53. 根据权利要求38-52中任一项所述的方法, 其进一步包括在每次施用所述抗CD20抗体之前向所述受试者施用解热剂和抗组胺剂。

54. 根据权利要求53所述的方法, 其中所述解热剂为对乙酰氨基酚, 且所述抗组胺剂为苯海拉明。

55. 根据权利要求54所述的方法, 其进一步包括在每次施用所述抗CD20抗体之前向所述受试者施用糖皮质激素。

56. 根据权利要求38-55中任一项所述的方法, 其中所述方法包括向所述受试者施用约375mg/m²的剂量的所述抗CD20抗体。

57. 根据权利要求38-56中任一项所述的方法, 其中所述抗CD20抗体为抗CD20拮抗剂抗体。

58. 根据权利要求38-57中任一项所述的方法, 其中所述抗CD20抗体包含以下CDR:

- (a) CDR-H1, 其包含SYNMH (SEQ ID NO:36) 的氨基酸序列;
- (b) CDR-H2, 其包含AIYPGNGDTSYNQKFKG (SEQ ID NO:37) 的氨基酸序列;
- (c) CDR-H3, 其包含STYYGGDWYFNV (SEQ ID NO:38) 的氨基酸序列;
- (d) CDR-L1, 其包含RASSSVSYIH (SEQ ID NO:39) 的氨基酸序列;
- (e) CDR-L2, 其包含ATSNLAS (SEQ ID NO:40) 的氨基酸序列; 和
- (f) CDR-L3, 其包含QQWTSNPPT (SEQ ID NO:41) 的氨基酸序列。

59. 根据权利要求58所述的方法, 其中所述抗CD20抗体进一步包含以下轻链可变区FR:

- (a) FR-L1, 其包含QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTC (SEQ ID NO:42) 的氨基酸序列;
- (b) FR-L2, 其包含WFQQKPGSSPKPWIIY (SEQ ID NO:43) 的氨基酸序列;
- (c) FR-L3, 其包含GVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYC (SEQ ID NO:44) 的氨基酸序列; 和
- (d) FR-L4, 其包含FGGGTKLEIK (SEQ ID NO:45) 的氨基酸序列。

60. 根据权利要求59所述的方法, 其中所述抗CD20抗体进一步包含以下重链可变区FR:
- (a) FR-H1, 其包含QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFT (SEQ ID NO:46) 的氨基酸序列;
 - (b) FR-H2, 其包含WVKQTPGRGLEWIG (SEQ ID NO:47) 的氨基酸序列;
 - (c) FR-H3, 其包含KATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR (SEQ ID NO:48) 的氨基酸序列; 和
 - (d) FR-H4, 其包含WGAGTTVTVS (SEQ ID NO:49) 的氨基酸序列。
61. 根据权利要求58-60中任一项所述的方法, 其中所述抗CD20抗体进一步包含:
- (a) VH结构域, 其包含与
QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTA
DKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVS (SEQ ID NO:50) 的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列;
 - (b) VL结构域, 其包含与
QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSL
TISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO:51) 的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列; 或
 - (c) 如(a)中的VH结构域和如(b)中的VL结构域。
62. 根据权利要求61所述的方法, 其中所述抗CD20抗体包含:
- (a) VH结构域, 其包含SEQ ID NO:50的氨基酸序列; 和
 - (b) VL结构域, 其包含SEQ ID NO:51的氨基酸序列。
63. 根据权利要求38-62中任一项所述的方法, 其中所述抗CD20抗体为单克隆抗体。
64. 根据权利要求38-63中任一项所述的方法, 其中所述抗CD20抗体为嵌合抗体。
65. 根据权利要求38-64中任一项所述的方法, 其中所述抗CD20抗体为全长抗体。
66. 根据权利要求38-65中任一项所述的方法, 其中所述抗CD20抗体为利妥昔单抗。
67. 根据权利要求38-64中任一项所述的方法, 其中所述抗CD20抗体为选自由Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、单链可变片段(scFv) 和(Fab')₂片段组成的组的结合CD20的抗体片段。
68. 根据权利要求38-67中任一项所述的方法, 其中所述抗CD20抗体为IgG类抗体。
69. 根据权利要求68所述的方法, 其中所述IgG类抗体为IgG1亚类抗体。
70. 根据权利要求38-69中任一项所述的方法, 其中所述方法包括向所述受试者静脉内施用所述抗CD20抗体。
71. 根据权利要求38-70中任一项所述的方法, 其中所述血液癌症为淋巴瘤。
72. 根据权利要求71所述的方法, 其中所述淋巴瘤为非霍奇金淋巴瘤(NHL)。
73. 根据权利要求72所述的方法, 其中所述NHL为复发性或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。
74. 根据权利要求72所述的方法, 其中所述NHL为复发性或难治性滤泡性淋巴瘤(FL)。
75. 根据权利要求1-74中任一项所述的方法, 其中所述方法包括向所述受试者施用约30mg至约600mg的固定剂量的抗TIGIT拮抗剂抗体。
76. 根据权利要求75所述的方法, 其中所述方法包括向所述受试者施用约600mg的固定剂量的抗TIGIT拮抗剂抗体。
77. 根据权利要求1-76中任一项所述的方法, 其中所述抗TIGIT拮抗剂抗体包含以下

CDR:

- (a) CDR-H1,其包含SNSAAWN (SEQ ID NO:1) 的氨基酸序列;
- (b) CDR-H2,其包含KTYRFRKWYSDYAVSVKG (SEQ ID NO:2) 的氨基酸序列;
- (c) CDR-H3,其包含ESTTYDLLAGPFY (SEQ ID NO:3) 的氨基酸序列;
- (d) CDR-L1,其包含KSSQTVLYSSNNKKYLA (SEQ ID NO:4) 的氨基酸序列;
- (e) CDR-L2,其包含WASTRES (SEQ ID NO:5) 的氨基酸序列;和
- (f) CDR-L3,其包含QQYYSTPFT (SEQ ID NO:6) 的氨基酸序列。

78. 根据权利要求1-77所述的方法,其中所述抗TIGIT拮抗剂抗体进一步包含以下轻链可变区FR:

- (a) FR-L1,其包含DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (SEQ ID NO:7) 的氨基酸序列;
 - (b) FR-L2,其包含WYQQKPGQPPNLLIY (SEQ ID NO:8) 的氨基酸序列;
 - (c) FR-L3,其包含GVPDRFSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC (SEQ ID NO:9) 的氨基酸序列;
- 和
- (d) FR-L4,其包含FGPGTKVEIK (SEQ ID NO:10) 的氨基酸序列。

79. 根据权利要求78所述的方法,其中所述抗TIGIT拮抗剂抗体进一步包含以下重链可变区FR:

- (a) FR-H1,其包含X₁VQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS (SEQ ID NO:11) 的氨基酸序列,其中X₁为Q或E;
- (b) FR-H2,其包含WIRQSPSRGLEWL (SEQ ID NO:12) 的氨基酸序列;
- (c) FR-H3,其包含RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO:13) 的氨基酸序列;和
- (d) FR-H4,其包含WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:14) 的氨基酸序列。

80. 根据权利要求79所述的方法,其中X₁为Q。

81. 根据权利要求79所述的方法,其中X₁为E。

82. 根据权利要求77-81中任一项所述的方法,其中所述抗TIGIT拮抗剂抗体包含:

- (a) VH结构域,其包含与

EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLKTYRFRKWYSDYAVSVKGRIT
INPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTRESTTYDLLAGPFYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:17) 或

QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLKTYRFRKWYSDYAVSVKGRIT
INPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTRESTTYDLLAGPFYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:18) 的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列;

- (b) VL结构域,其包含与

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTVLYSSNNKKYLAWYQQKPGQPPNLLIYWASTRESGVPDRFSGSG
SGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPFTFGPGTKVEIK (SEQ ID NO:19) 的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列;或

- (c) 如 (a) 中的VH结构域和如 (b) 中的VL结构域。

83. 根据权利要求82所述的方法,其中所述抗TIGIT拮抗剂抗体包含:

- (a) VH结构域,其包含SEQ ID NO:17或18的氨基酸序列;和
- (b) VL结构域,其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列。

84. 根据权利要求1-83中任一项所述的方法, 其中所述抗TIGIT拮抗剂抗体为单克隆抗体。

85. 根据权利要求1-84中任一项所述的方法, 其中所述抗TIGIT拮抗剂抗体为人抗体。

86. 根据权利要求1-85中任一项所述的方法, 其中所述抗TIGIT拮抗剂抗体为全长抗体。

87. 根据权利要求1-79和81-86中任一项所述的方法, 其中所述抗TIGIT拮抗剂抗体为替瑞利尤单抗。

88. 根据权利要求1-85中任一项所述的方法, 其中所述抗TIGIT拮抗剂抗体为选自Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、单链可变片段(scFv)和(Fab')₂片段组成的组的结合TIGIT的抗体片段。

89. 根据权利要求1-88中任一项所述的方法, 其中所述抗TIGIT拮抗剂抗体为IgG类抗体。

90. 根据权利要求89所述的方法, 其中所述IgG类抗体为IgG1亚类抗体。

91. 根据权利要求1-90中任一项所述的方法, 其中所述抗TIGIT拮抗剂抗体静脉内施用。

92. 一种用于治疗患有复发性或难治性MM的受试者的方法, 所述方法包括在包含至少九个给药周期的给药方案中向所述受试者施用600mg的固定剂量的替瑞利尤单抗和16mg/kg的剂量的达雷木单抗, 其中每个给药周期的长度为21天, 并且其中:

(a) 替瑞利尤单抗在或约在每个给药周期的第1天施用; 并且

(b) 达雷木单抗在或约在给药周期1-3中的各周期的第1天、第8天和第15天施用, 在或约在给药周期4-8中的各周期的第1天施用, 并且在或约在给药周期9的第1天开始每4周施用一次。

93. 一种治疗患有复发性或难治性NHL的受试者的方法, 所述方法包括在包含至少第一、第二和第三给药周期的给药方案中向所述受试者施用600mg的固定剂量的替瑞利尤单抗和375mg/m²的剂量的利妥昔单抗, 其中每个给药周期的长度为21天, 并且其中:

(a) 每个给药周期包括在或约在每个给药周期的第1天施用的单剂量的替瑞利尤单抗;

(b) 所述第一给药周期包括第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3)的利妥昔单抗, 其中所述C1D1、所述C1D2和所述C1D3分别在或约在所述第一给药周期的第1天、第8天和第15天施用;

(c) 所述第二给药周期进一步包括第一剂量(C2D1)、第二剂量(C2D2)和第三剂量(C2D3)的利妥昔单抗, 其中所述C2D1、所述C2D2和所述C2D3分别在或约在所述第二给药周期的第1天、第8天和第15天施用; 和

(d) 所述第三给药周期进一步包括第一剂量(C3D1)和第二剂量(C3D2)的利妥昔单抗, 其中所述C3D1和所述C3D2分别在或约在所述第三给药周期的第1天和第8天施用; 并且其中所述给药方案包含总共八次剂量的利妥昔单抗。

94. 根据权利要求92或93所述的方法, 其中所述给药方案包含至少12个给药周期。

95. 根据权利要求94所述的方法, 其中所述给药方案包含至少16个给药周期。

96. 一种试剂盒, 其包含抗TIGIT拮抗剂抗体、抗CD38抗体和包装插页, 所述包装插页包含根据权利要求1-37和75-95中任一项所述的方法向患有血液癌症的受试者施用所述抗

TIGIT拮抗剂抗体和所述抗CD38抗体的说明书。

97. 根据权利要求96所述的试剂盒, 其中所述抗TIGIT拮抗剂抗体为替瑞利尤单抗, 且所述抗CD38抗体为达雷木单抗。

98. 一种试剂盒, 其包含抗TIGIT拮抗剂抗体、抗CD20抗体和包装插页, 所述包装插页包含根据权利要求38-95中任一项所述的方法向患有血液癌症的受试者施用所述抗TIGIT拮抗剂抗体和所述抗CD20抗体的说明书。

99. 根据权利要求98所述的试剂盒, 其中所述抗TIGIT拮抗剂抗体为替瑞利尤单抗, 且所述抗CD20抗体为利妥昔单抗。

100. 一种用于治疗患有复发性或难治性MM的受试者的方法, 所述方法包括在包含一个或多个给药周期的给药方案中向所述受试者施用600mg的固定剂量的替瑞利尤单抗, 其中每个给药周期的长度为21天, 并且其中替瑞利尤单抗在或约在每个给药周期的第1天施用。

101. 一种用于治疗患有复发性或难治性NHL的受试者的方法, 所述方法包括在包含一个或多个给药周期的给药方案中向所述受试者施用600mg的固定剂量的替瑞利尤单抗, 其中每个给药周期的长度为21天, 并且其中替瑞利尤单抗在或约在每个给药周期的第1天施用。

102. 根据权利要求100或101所述的方法, 其中所述替瑞利尤单抗作为单一疗法施用。

103. 根据权利要求100-102中任一项所述的方法, 其中所述方法包括施用替瑞利尤单抗之后的观察期。

104. 根据权利要求103所述的方法, 其中所述观察期的长度在约30分钟至约60分钟之间。

105. 根据权利要求100-104中任一项所述的方法, 其中所述给药方案包含至少12个给药周期。

106. 根据权利要求105所述的方法, 其中所述给药方案包含至少16个给药周期。

107. 根据权利要求100-106中任一项所述的方法, 其中所述受试者对替瑞利尤单抗具有输液相关反应 (IRR), 并且所述方法进一步包括在随后施用替瑞利尤单抗之前向所述受试者施用抗组胺剂和/或解热剂。

108. 根据权利要求100-107中任一项所述的方法, 其中所述方法包括向所述受试者静脉内施用替瑞利尤单抗。

用于抗TIGIT抗体和抗CD20抗体或抗CD38抗体治疗的给药

[0001] 序列表

[0002] 本申请含有序列表,所述序列表已经以ASCII格式以电子方式提交并且以全文引用的方式并入本文中。所述ASCII副本创建于2020年2月26日,命名为50474-195W05_Sequence_Listing_02.26.2020_ST25,并且大小为39,754个字节。

技术领域

[0003] 本发明涉及血液癌症的治疗。更具体地,本发明涉及治疗患有血液癌症(例如,骨髓瘤(例如,多发性骨髓瘤(MM),例如,复发性或难治性MM)或淋巴瘤(例如,非霍奇金淋巴瘤(NHL)),例如,复发性或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)或者复发性或难治性滤泡性淋巴瘤(FL)))的患者,通过联合施用抗带有Ig和ITIM结构域的T细胞免疫受体(TIGIT)拮抗剂抗体和抗CD20抗体或抗CD38抗体。

背景技术

[0004] 癌症的特征是细胞亚群不受控制的生长。癌症是发达国家的主要死因,也是发展中国家的第二大死因,每年新诊断的癌症病例超过1400万,癌症死亡人数超过800万。癌症护理,包括血液癌症(如淋巴瘤和骨髓瘤)的治疗,因此代表了重大且不断增加的社会负担。

[0005] 成人中最常见的血液癌症是非霍奇金淋巴瘤(NHL)。弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)是最常见的侵袭性NHL,约占每年诊断出的所有NHL的30%,滤泡性淋巴瘤(FL)是惰性NHL(iNHL)的最常见亚型,约占所有NHL的三分之一。近40%的DLBCL患者最终将死于复发性疾病或一线治疗难治的疾病,而FL仍然是目前可用疗法无法治愈的疾病。另一种血液癌症,多发性骨髓瘤(MM),在美国每年影响近20,000人,在全球范围内,每年约有160,000人被诊断出患有MM。尽管治疗有所进步,MM仍然无法治愈,估计标准风险骨髓瘤的中位生存为8-10年,高危疾病的中位生存为2-3年。

[0006] 因此,在该领域中存在对开发有效免疫疗法及其给药方法的未满足需求,即为治疗血液癌症例如骨髓瘤(例如MM)和淋巴瘤(例如NHL,例如DLBCL或FL)取得更优的益处-风险曲线。

发明内容

[0007] 本发明涉及治疗患有血液癌症(例如,骨髓瘤(例如,多发性骨髓瘤(MM),例如,复发性或难治性MM)或淋巴瘤(例如,非霍奇金淋巴瘤(NHL)),例如,复发性或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)或者复发性或难治性滤泡性淋巴瘤(FL)))的受试者,通过联合施用抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如,替瑞利尤单抗(tiragolumab))与抗CD38抗体(例如达雷木单抗)或抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)。

[0008] 在第一方面,本公开的特征在于一种治疗患有血液癌症的受试者的方法,该方法包括在包含至少九个给药周期的给药方案中向受试者施用约30mg至约1200mg的固定剂量的抗TIGIT拮抗剂抗体和约8mg/kg至约24mg/kg的剂量的抗CD38抗体,其中(a)抗TIGIT拮抗

剂抗体每三周施用一次,并且(b)抗CD38抗体在给药周期1-3中的各周期每周施用一次,给药周期4-8中的各周期每三周施用一次,并且从给药周期9开始每四周施用一次。

[0009] 在一些方面,每个给药周期的长度是21天。在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体在或约在每个给药周期的第1天施用。在一些方面,抗CD38抗体在或约在给药周期1-3中的各周期的第1、8和15天施用,在或约在给药周期4-8中的各周期的第1天施用,在或约在给药周期9的第1天施用。在其他方面,抗TIGIT拮抗剂抗体和抗CD38抗体均在或约在给药周期1-9中的各周期的第1天施用。

[0010] 在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体在抗CD38抗体之前施用。在一些方面,该方法包括施用抗TIGIT拮抗剂抗体后的第一观察期和施用抗CD38抗体后的第二观察期。在一些方面,第一观察期和第二观察期各自的长度在约30分钟至约60分钟之间。

[0011] 在一些方面,抗CD38抗体在抗TIGIT拮抗剂抗体之前施用。在一些方面,该方法包括施用抗CD38抗体后的第一观察期和施用抗TIGIT拮抗剂抗体后的第二观察期。在一些方面,第一观察期和第二观察期各自的长度在约30分钟至约60分钟之间。

[0012] 在一些方面,给药方案包括至少12个给药周期。在一些方面,给药方案包括至少16个周期。

[0013] 在一些方面,该方法进一步包括在每次施用抗CD38抗体之前向受试者施用皮质类固醇。在一些方面,该方法进一步包括在每次施用抗CD38抗体之前向受试者施用解热剂。在一些方面,该方法进一步包括在每次施用抗CD38抗体之前向受试者施用抗组胺剂。在一些方面,该方法进一步包括在每次施用抗CD38抗体之前向受试者施用皮质类固醇、解热剂和抗组胺剂。在一些方面,皮质类固醇是甲泼尼龙,解热剂是对乙酰氨基酚,抗组胺剂是苯海拉明。在一些方面,该方法包括在施用抗CD38抗体后两天的每一天向受试者施用皮质类固醇。

[0014] 在一些方面,该方法包括向受试者施用约16mg/kg的剂量的抗CD38抗体。

[0015] 在一些方面,抗CD38抗体是抗CD38拮抗剂抗体。在一些方面,抗CD38抗体包含以下互补决定区(CDR): (a) CDR-H1,其包含SFAMS (SEQ ID NO:20)的氨基酸序列; (b) CDR-H2,其包含AISGSGGGTYADSVKG (SEQ ID NO:21)的氨基酸序列; (c) CDR-H3,其包含DKILWFGEVPFDY (SEQ ID NO:22)的氨基酸序列; (d) CDR-L1,其包含RASQSVSSYLA (SEQ ID NO:23)的氨基酸序列; (e) CDR-L2,其包含DASNRAT (SEQ ID NO:24)的氨基酸序列;以及(f) CDR-L3,其包含QQRSNWPPTF (SEQ ID NO:25)的氨基酸序列。在一些方面,抗CD38抗体还包含以下轻链可变区框架区(FR): (a) 包含EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC (SEQ ID NO:26)的氨基酸序列的FR-L1, (b) 包含WYQQKPGQAPRLLIY (SEQ ID NO:27)的氨基酸序列的FR-L2, (c) 包含GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC (SEQ ID NO:28)的氨基酸序列的FR-L3;和(d) 包含GQGTKVEIK (SEQ ID NO:29)的氨基酸序列的FR-L4。在一些方面,抗CD38抗体进一步包含以下重链可变区FR: (a) 包含EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFN (SEQ ID NO:30)的氨基酸序列的FR-H1, (b) 包含WVRQAPGKGLEWVS (SEQ ID NO:31)的氨基酸序列的FR-H2,和(c) 包含RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAK (SEQ ID NO:32)的氨基酸序列的FR-H3;和(d) 包含WGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:33)的氨基酸序列的FR-H4。

[0016] 在一些方面,抗CD38抗体进一步包括: (a) 重链可变(VH)结构域,其包含与EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFNSFAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGGTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQ

MNSLRAEDTAVYFCAKDKILWFGPEVFDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:34) 的氨基酸序列具有至少 95% 序列同一性的氨基酸序列; (b) 轻链可变 (VL) 结构域, 其包含与 EIVLTQSPATLSLSPGERA TLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFLTITSSLEPEDFAVYYCQQRSNWP PTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:35) 的氨基酸序列具有至少 95% 序列同一性的氨基酸序列; 或 (c) 如 (a) 中的 VH 结构域和如 (b) 中的 VL 结构域。

[0017] 在一些方面, 抗 CD38 抗体包括: (a) VH 结构域, 其包含 SEQ ID NO:34 的氨基酸序列, 和 (b) VL 结构域, 其包含 SEQ ID NO:35 的氨基酸序列。

[0018] 在一些方面, 抗 CD38 抗体是单克隆抗体。在一些方面, 抗 CD38 抗体是人抗体。在一些方面, 抗 CD38 抗体是全长抗体。在一些方面, 抗 CD38 抗体为达雷木单抗。

[0019] 在一些方面, 抗 CD38 抗体是选自由 Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、单链可变片段 (scFv) 和 (Fab')₂ 片段组成的组的结合 CD38 的抗体片段。

[0020] 在一些方面, 抗 CD38 抗体是 IgG 类抗体。在一些方面, IgG 类抗体是 IgG1 亚类抗体。

[0021] 在一些方面, 该方法包括向受试者静脉内施用抗 CD38 抗体。

[0022] 在一些方面, 血液癌症是骨髓瘤。在一些方面, 骨髓瘤是多发性骨髓瘤 (MM)。在一些方面, MM 是复发性或难治性 MM。

[0023] 在另一方面, 本公开的特征在于一种治疗患有血液癌症的受试者的方法, 该方法包括在包括至少第一、第二和第三给药周期的给药方案中向受试者施用约 30mg 至约 1200mg 的固定剂量抗 TIGIT 拮抗剂抗体和约 250mg/m² 至约 500mg/m² 的剂量的抗 CD20 抗体, 其中: (a) 抗 TIGIT 拮抗剂抗体每三周施用一次; (b) 抗 CD20 抗体每周施用一次。

[0024] 在一些方面, (a) 给药方案的每个给药周期包含单剂量的抗 TIGIT 拮抗剂抗体; (b) 第一给药周期包括第一剂量 (C1D1)、第二剂量 (C1D2) 和第三剂量 (C1D3) 的抗 CD20 抗体; (c) 第二给药周期包括第一剂量 (C2D1)、第二剂量 (C2D2) 和第三剂量 (C2D3) 的抗 CD20 抗体; (d) 第三给药周期包括至少第一剂量 (C3D1) 和第二剂量 (C3D2) 的抗 CD20 抗体。在一些方面, 给药方案包括总共八次剂量的抗 CD20 抗体。在一些方面, 每个给药周期的长度是 21 天。

[0025] 在一些方面, 该方法包括在或约在每个给药周期的第 1 天向受试者施用抗 TIGIT 拮抗剂抗体。在一些方面, 该方法包括分别在或约在第一给药周期的第 1 天、第 8 天和第 15 天向受试者施用 C1D1、C1D2 和 C1D3 的抗 CD20 抗体。在一些方面, 该方法包括分别在或约在第二给药周期的第 1 天、第 8 天和第 15 天向受试者施用 C2D1、C2D2 和 C2D3 的抗 CD20 抗体。在一些方面, 该方法包括分别在或约在第三给药周期的第 1 天和第 8 天向受试者施用 C3D1 和 C3D2 的抗 CD20 抗体。在一些方面, 抗 TIGIT 拮抗剂抗体和抗 CD20 抗体均在或约在给药周期 1、2 和 3 中的每个周期的第 1 天施用。

[0026] 在一些方面, 抗 TIGIT 拮抗剂抗体在抗 CD20 抗体之前施用。在一些方面, 该方法包括施用抗 TIGIT 拮抗剂抗体后的第一观察期和施用抗 CD20 抗体后的第二观察期。在一些方面, 第一观察期和第二观察期各自的长度在约 30 分钟至约 60 分钟之间。

[0027] 在一些方面, 给药方案包括至少 12 个给药周期。在一些方面, 给药方案包括至少 16 个周期。

[0028] 在一些方面, 受试者对抗 TIGIT 拮抗剂抗体具有输液相关反应 (IRR), 并且该方法进一步包括在随后施用抗 TIGIT 拮抗剂之前向受试者施用抗组胺剂和/或解热剂。

[0029] 在一些方面, 该方法进一步包括在每次施用抗 CD20 抗体之前向受试者施用解热剂

和抗组胺剂。在一些方面,解热剂是对乙酰氨基酚,抗组胺剂是苯海拉明。在一些方面,该方法进一步包括在每次施用抗CD20抗体之前向受试者施用糖皮质激素。

[0030] 在一些方面,该方法包括向受试者施用约375mg/m²的剂量的抗CD20抗体。

[0031] 在一些方面,抗CD20抗体是抗CD20拮抗剂抗体。在一些方面,抗CD20抗体包括如下CDR: (a) CDR-H1,其包含SYNMH (SEQ ID NO:36)的氨基酸序列; (b) CDR-H2,其包含AIYPGNGDTSYNQKFKG (SEQ ID NO:37)的氨基酸序列; (c) CDR-H3,其包含STYYGGDWYFNV (SEQ ID NO:38)的氨基酸序列; (d) CDR-L1,其包含RASSSVSYIH (SEQ ID NO:39)的氨基酸序列; (e) CDR-L2,其包含ATSNLAS (SEQ ID NO:40)的氨基酸序列; 以及 (f) CDR-L3,其包含QQWTSNPPT (SEQ ID NO:41)的氨基酸序列。在一些方面,抗CD20抗体进一步包含以下轻链可变区FR: (a) 包含QIVLSQSPAILSPGKVTMTTC (SEQ ID NO:42)的氨基酸序列的FR-L1, (b) 包含WFQQKPGSSPKPWYIY (SEQ ID NO:43)的氨基酸序列的FR-L2,和 (c) 包含GVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYC (SEQ ID NO:44)的氨基酸序列的FR-L3; 和 (d) 包含FGGGTKLEIK (SEQ ID NO:45)的氨基酸序列的FR-L4。在一些方面,抗CD20抗体进一步包含以下重链可变区FR: (a) 包含QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFT (SEQ ID NO:46)的氨基酸序列的FR-H1, (b) 包含WVKQTPGRGLEWIG (SEQ ID NO:47)的氨基酸序列的FR-H2, (c) 包含KATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR (SEQ ID NO:48)的氨基酸序列的FR-H3; 和 (d) 包含WGAGTTVTVS (SEQ ID NO:49)的氨基酸序列的FR-H4。

[0032] 在一些方面,抗CD20抗体进一步包括: (a) VH结构域,其包含与QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVS (SEQ ID NO:50)的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列; (b) VL结构域,其包含与QIVLSQSPAILSPGKVTMTTCRASSSVSYIHWQKPGSSPKPWYIATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO:51)的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列; 或 (c) 如 (a) 中的VH结构域和如 (b) 中的VL结构域。

[0033] 在一些方面,抗CD20抗体包括: (a) VH结构域,其包含SEQ ID NO:50的氨基酸序列,和 (b) VL结构域,其包含SEQ ID NO:51的氨基酸序列。

[0034] 在一些方面,抗CD20抗体是单克隆抗体。在一些方面,抗CD20抗体是嵌合抗体。在一些方面,抗CD20抗体是全长抗体。在一些方面,抗CD20抗体为利妥昔单抗。

[0035] 在一些方面,抗CD20抗体是选自由Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、单链可变片段(scFv) 和 (Fab')₂片段组成的组的结合CD20的抗体片段。

[0036] 在一些方面,抗CD20抗体是IgG类抗体。在一些方面,IgG类抗体是IgG1亚类抗体。

[0037] 在一些方面,该方法包括向受试者静脉内施用抗CD20抗体。

[0038] 在一些方面,血液癌症是淋巴瘤。在一些方面,淋巴瘤是非霍奇金淋巴瘤(NHL)。在一些方面,NHL是复发性或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。在一些方面,NHL是复发性或难治性滤泡性淋巴瘤(FL)。

[0039] 在一些方面,该方法包括向受试者施用约30mg至约600mg之间的固定剂量抗TIGIT拮抗剂抗体。在一些方面,该方法包括向受试者施用约600mg的固定剂量抗TIGIT拮抗剂抗体。

[0040] 在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体包含以下CDR: (a) CDR-H1,其包含SNSAAWN (SEQ

ID NO:1)的氨基酸序列; (b) CDR-H2,其包含KTYRFRKWDYAVSVKG (SEQ ID NO:2)的氨基酸序列; (c) CDR-H3,其包含ESTTYDLLAGPFYD (SEQ ID NO:3)的氨基酸序列; (d) CDR-L1,其包含KSSQTVLYSSNNKKYLA (SEQ ID NO:4)的氨基酸序列; (e) CDR-L2,其包含WASTRES (SEQ ID NO:5)的氨基酸序列;以及(f) CDR-L3,其包含QQYYSTPFT (SEQ ID NO:6)的氨基酸序列。在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体进一步包含以下轻链可变区FR:(a)包含DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (SEQ ID NO:7)的氨基酸序列的FR-L1,(b)包含WYQQKPGQPPLLIIY (SEQ ID NO:8)的氨基酸序列的FR-L2,和(c)包含GVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYC (SEQ ID NO:9)的氨基酸序列的FR-L3;和(d)包含FGPGTKVEIK (SEQ ID NO:10)的氨基酸序列的FR-L4。在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体进一步包含以下重链可变区FR:(a)包含X₁VQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS (SEQ ID NO:11)的氨基酸序列的FR-H1,其中X₁是Q或E;(b)包含WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO:12)的氨基酸序列的FR-H2,(c)包含RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO:13)的氨基酸序列的FR-H3;和(d)包含WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:14)的氨基酸序列的FR-H4。在一些方面,X₁是Q。在一些方面,X₁是E。

[0041] 在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体包含:(a) VH结构域,其包含与EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGKTYRFRKWDYAVSVKGRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTRESTTYDLLAGPFYDWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:17)或QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGKTYRFRKWDYAVSVKGRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR ESTTYDLLAGPFYDWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:18)的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列;(b) VL结构域,其包含与DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTVLYSSNNKKYLAWYQQKPGQPPLLIIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQYYSTPFTFGPGTKVEIK (SEQ ID NO:19)的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列;或(c)如(a)中的VH结构域和如(b)中的VL结构域。

[0042] 在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体包含:(a) VH结构域,其包含SEQ ID NO:17或18的氨基酸序列,和(b) VL结构域,其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列。

[0043] 在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体是单克隆抗体。在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体是人抗体。在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体是全长抗体。在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体是替瑞利尤单抗。

[0044] 在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体是选自由Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、单链可变片段(scFv)和(Fab')₂片段组成的组的结合TIGIT的抗体片段。

[0045] 在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体是IgG类抗体。在一些方面,IgG类抗体是IgG1亚类抗体。

[0046] 在一些方面,该方法包括向受试者静脉内施用抗TIGIT拮抗剂抗体。

[0047] 在另一方面,本公开提供了一种用于治疗患有复发性或难治性MM的受试者的方法,该方法包括在包括至少九个给药周期的给药方案中向受试者施用600mg的固定剂量的替瑞利尤单抗和16mg/kg的剂量的达雷木单抗,其中每个给药周期的长度为21天,并且其中:(a)替瑞利尤单抗在或约在每个给药周期的第1天施用;和(b)达雷木单抗在或约在给药周期1-3中的各周期的第1、8和15天施用,在或约在给药周期4-8中的各周期的第1天施用,并且在或约在给药周期9的第1天开始每4周施用一次。

[0048] 在另一方面,本公开提供了一种治疗患有复发性或难治性NHL的受试者的方法,该方法包括在包括至少第一、第二、第三给药周期的给药方案中向受试者施用600mg的固定剂量的替瑞利尤单抗和 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量的利妥昔单抗,其中每个给药周期的长度为21天,并且其中:(a)每个给药周期包括在或约在每个给药周期的第1天施用的单剂量的替瑞利尤单抗;(b)第一给药周期包括的第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3)的利妥昔单抗,其中C1D1、C1D2和C1D3分别在或约在第一给药周期的第1、8和15天施用;(c)第二给药周期进一步包括分别在或约在第二给药周期的第1、8和15天施用第一剂量(C2D1)、第二剂量(C2D2)和第三剂量(C2D3)的利妥昔单抗;和(d)第三给药周期进一步包括第一剂量(C3D1)和第二剂量(C3D2)的利妥昔单抗,其中C3D1和C3D2分别在或约在第三给药周期的第1和8天施用,并且其中给药方案包括总共八次剂量的利妥昔单抗。

[0049] 在一些方面,给药方案包括至少12个给药周期。在一些方面,给药方案包括至少16个给药周期。

[0050] 在另一方面,本公开提供了包含抗TIGIT拮抗剂抗体、抗CD38抗体和包装插页的试剂盒,所述包装插页包含根据本文公开的任何方法向患有血液癌症的受试者施用抗TIGIT拮抗剂抗体和抗CD38抗体的说明。在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体是替瑞利尤单抗并且抗CD38抗体是达雷木单抗。

[0051] 在另一方面,本公开提供了包含抗TIGIT拮抗剂抗体、抗CD38抗体或抗CD20抗体和包装插页的试剂盒,所述包装插页包含根据本文公开的任何方法向患有血液癌症的受试者施用抗TIGIT拮抗剂抗体和抗CD38抗体或抗CD20抗体的说明。在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体是替瑞利尤单抗并且抗CD20抗体是利妥昔单抗。

[0052] 在另一方面,本公开提供了一种用于治疗患有复发性或难治性MM的受试者的方法,该方法包括在包括一个或多个给药周期的给药方案中向受试者施用600mg的固定剂量的替瑞利尤单抗,其中每个给药周期的长度为21天,并且其中替瑞利尤单抗在或约在每个给药周期的第1天施用。在一些方面,替瑞利尤单抗作为单一疗法施用。

[0053] 在另一方面,本公开提供了一种用于治疗患有复发性或难治性NHL的受试者的方法,该方法包括在包括一个或多个给药周期的给药方案中向受试者施用600mg的固定剂量的替瑞利尤单抗,其中每个给药周期的长度为21天,并且其中替瑞利尤单抗在或约在每个给药周期的第1天施用。在一些方面,替瑞利尤单抗作为单一疗法施用。

[0054] 在一些方面,该方法包括施用替瑞利尤单抗后的观察期。在一些方面,观察期的长度在约30分钟至约60分钟之间。

[0055] 在一些方面,给药方案包括至少12个给药周期。在一些方面,给药方案包括至少16个给药周期。

[0056] 在一些方面,受试者对替瑞利尤单抗有输液相关反应(IRR),并且该方法进一步包括在随后施用替瑞利尤单抗之前给予受试者抗组胺剂和/或解热剂。

[0057] 在一些方面,该方法包括向受试者静脉内施用替瑞利尤单抗。

附图说明

[0058] 图1是概述了使用抗CD38抗体(例如,达雷木单抗)和抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,替瑞利尤单抗)的联合疗法的给药方案的图。

具体实施方式

[0059] I. 一般技术

[0060] 本领域技术人员通常容易理解并且通常使用常规方法来使用本文描述或参考的技术和程序,诸如,例如,Sambrook等人,Molecular Cloning:A Laboratory Manual第3版(2001)Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,N.Y.;Current Protocols in Molecular Biology(F.M.Ausubel等人编辑,(2003));Methods in Enzymology系列(Academic Press,Inc.):PCR 2:A Practical Approach(M.J.MacPherson,B.D.Hames和G.R.Taylor编辑(1995)),Harlow和Lane编辑(1988)Antibodies,A Laboratory Manual,和Animal Cell Culture(R.I.Freshney编辑(1987));Oligonucleotide Synthesis(M.J.Gait编辑,1984);Methods in Molecular Biology, Humana Press;Cell Biology:A Laboratory Notebook(J.E.Cellis编辑,1998)Academic Press;Animal Cell Culture(R.I.Freshney),编辑,1987);Introduction to Cell and Tissue Culture(J.P.Mather和P.E.Roberts,1998)Plenum Press;Cell and Tissue Culture:Laboratory Procedures(A.Doyle,J.B.Griffiths,和D.G.Newell,编辑,1993-8)J.Wiley和Sons;Handbook of Experimental Immunology(D.M.Weir和C.C.Blackwell,编辑);Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells(J.M.Miller和M.P.Calos,编辑,1987);PCR:The Polymerase Chain Reaction,(Mullis等人,编辑,1994);Current Protocols in Immunology(J.E.Coligan等人,编辑,1991);Short Protocols in Molecular Biology(Wiley和Sons,1999);Immunobiology(C.A.Janeway和P.Travers,1997);Antibodies(P.Finch,1997);Antibodies:A Practical Approach(D.Catty,编辑,IRL Press,1988-1989);Monoclonal Antibodies:A Practical Approach(P.Shepherd和C.Dean,编辑,Oxford University Press,2000);Using Antibodies:A Laboratory Manual(E.Harlow和D.Lane(Cold Spring Harbor Laboratory Press,1999);The Antibodies(M.Zanetti和J.D.Capra,编辑,Harwood Academic Publishers,1995);和Cancer:Principles and Practice of Oncology(V.T.DeVita等人,编辑,J.B.Lippincott Company,1993)中所述的广泛使用的方法。

[0061] II. 定义

[0062] 应当理解,本文所述的发明的方面和实施例包括“包含”、“由以下组成”及“基本上由以下组成”所指的方面和实施例。除非另外指出,否则如本文所用,单数形式“一(a/an)”及“该/所述”包括复数个所指物。

[0063] 如本文所用的术语“约”是指为此技术领域中的技术人员容易知晓的相应值的常见误差范围。在本文中提及“约”值或参数包括(且描述)涉及该值或参数本身的实施例。例如,提及“约X”的描述包括“X”的描述。

[0064] 生物标志物的本文可互换使用的“量”、“水平”或“表达水平”是生物样品中的可检测水平。“表达”通常是指通过其将信息(例如,基因编码的和/或表观遗传的)转换为细胞中存在并在细胞中运行的结构的过程。因此,如本文所用,“表达”可以指转录成多核苷酸、翻译成多肽,或者甚至是多核苷酸和/或多肽修饰(例如,多肽的翻译后修饰)。转录的多核苷酸、翻译的多肽或多核苷酸和/或多肽修饰(例如,多肽的翻译后修饰)的片段也应视为已表达,无论它们源自通过选择性剪接或降解的转录本生成的转录本,还是源自多肽的翻译后

加工(例如,通过蛋白水解)。“表达的基因”包括转录为多核苷酸如mRNA,然后翻译为多肽的那些,以及还有转录为RNA但不翻译成多肽的(例如,转运RNA和核糖体RNA)那些。表达水平可以通过本领域技术人员已知并且在本文中公开的方法来测量。生物标志物的表达水平或量可用于鉴定/表征患有癌症(例如,血液癌症(例如,骨髓瘤(例如,MM,例如,复发性或难治性MM)或淋巴瘤(例如,NHL,例如复发性或难治性DLBCL或者复发性或难治性FL)))的受试者,其可能对特定疗法(例如,包含一个或多个给药周期的抗TIGIT拮抗剂抗体和抗CD38抗体或抗CD20抗体的疗法)有应答或受益。

[0065] 样品中本文所述各种生物标志物的存在和/或表达水平/量可以通过多种方法进行分析,其中许多方法是本领域已知的并且是技术人员所理解的,包括但不限于免疫组织化学(“IHC”)、蛋白质印迹分析、免疫沉淀、分子结合测定、ELISA、ELIFA、荧光活化细胞分选(“FACS”)、MassARRAY、蛋白质组学、基于血液的定量测定(例如,血清ELISA)、生化酶活性测定、原位杂交、荧光原位杂交(FISH)、DNA印迹分析、RNA印迹分析、全基因组测序、大规模平行DNA测序(例如,下一代测序)、NANOSTRING®、聚合酶链反应(PCR)(包括定量实时PCR(qRT-PCR)和其他扩增类型检测方法,例如分支DNA、SISBA、TMA)、RNA-seq、微阵列分析、基因表达谱分析和/或基因表达的系列分析(“SAGE”),以及可以通过蛋白质、基因和/或组织分析执行的多种测定中的任何一种。用于评价基因和基因产物的状态的典型方案可见于例如Ausubel等人编辑,1995,《分子生物学最新方案》(Current Protocols In Molecular Biology),第2单元(RNA印迹法)、第4单元(DNA印迹法)、第15单元(免疫印迹法)和第18单元(PCR分析)。也可以使用多重免疫测定,诸如可从Rules Based Medicine或Meso Scale Discovery(“MSD”)获得的那些。

[0066] 除非另外指明,否则如本文所用的术语“TIGIT”或“带有Ig和ITIM结构域的T细胞免疫受体”是指来自任何脊椎动物来源的任何天然TIGIT,该脊椎动物来源包括哺乳动物诸如灵长类动物(例如,人)和啮齿动物(例如,小鼠和大鼠)。TIGIT在本领域中也称为DKFZp667A205、FLJ39873、V-set和含有免疫球蛋白结构域的蛋白质9、含有V-set和跨膜结构域的蛋白质3、VSIG9、VSTM3和WUCAM。该术语涵盖“全长”、未加工的TIGIT(例如,具有SEQ ID NO:52的氨基酸序列的全长人TIGIT),以及在细胞中加工产生的任何形式的TIGIT(例如,经过加工的没有信号序列的人TIGIT,其具有氨基酸序列SEQ ID NO:53)。该术语还涵盖TIGIT的天然存在变体,例如剪接变体或等位基因变体。示例性人TIGIT的氨基酸序列可以以UniProt登录号Q495A1找到。

[0067] 术语“拮抗剂”以最广泛的含义使用,包括部分或完全阻断、抑制或中和本文公开的天然多肽的生物活性的任何分子。合适的拮抗剂分子具体包括拮抗剂抗体或抗体片段(例如抗原结合片段)、天然多肽的片段或氨基酸序列变体、肽、反义寡核苷酸、有机小分子等。鉴定多肽拮抗剂的方法可包括用候选拮抗剂分子接触多肽并测量通常与该多肽相关的一种或多种生物活性的可检测变化。

[0068] 术语“抗TIGIT拮抗剂抗体”是指能够以足够的亲和力结合TIGIT从而基本上或完全抑制TIGIT的生物活性的抗体或其抗原结合片段或变体。例如,抗TIGIT拮抗剂抗体可以阻断通过PVR、PVRL2和/或PVRL3的信号传导,从而将T细胞进行的功能性应答(例如,增殖、细胞因子产生、靶细胞杀伤)从功能障碍状态基本上或完全恢复到抗原刺激。本领域普通技术人员将理解,在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体可以拮抗一种TIGIT活性而不影响另一种

TIGIT活性。例如,用于本文所述的某些方法或用途中的抗TIGIT拮抗剂抗体是响应PVR相互作用、PVRL3相互作用或PVRL2相互作用之一而拮抗TIGIT活性的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如,不影响或最小程度地影响任何其他TIGIT相互作用。在一个方面,例如如通过放射免疫测定(RIA)所测得的,抗TIGIT拮抗剂抗体与不相关的非TIGIT蛋白的结合程度小于所述抗体与TIGIT结合程度的约10%。在某些方面,与TIGIT结合的抗TIGIT拮抗剂抗体的解离常数(K_D)为 $\leq 1\mu\text{M}$ 、 $\leq 100\text{nM}$ 、 $\leq 10\text{nM}$ 、 $\leq 1\text{nM}$ 、 $\leq 0.1\text{nM}$ 、 $\leq 0.01\text{nM}$ 或 $\leq 0.001\text{nM}$ (例如, 10^{-8}M 或更小,例如 10^{-8}M 至 10^{-13}M ,例如 10^{-9}M 至 10^{-13}M)。在某些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体结合在来自不同物种的TIGIT之间保守的TIGIT表位或允许跨物种反应性的TIGIT上的表位。

[0069] “CD20”和“CD20抗原”在本文中可互换使用,是指分子量约为35kD的跨膜磷蛋白,其存在于来自外周血或淋巴器官的大于90%的B细胞的表面上。CD20在早期前B细胞发育期间表达,并一直保持到浆细胞分化;它在人类干细胞、淋巴祖细胞或正常浆细胞中没有发现。CD20存在于正常B细胞和恶性B细胞上,并且在>90%的B细胞NHL中表达。除非另外指明,否则术语“CD20”包括来自任何脊椎动物来源的任何天然CD20,该脊椎动物来源包括哺乳动物诸如灵长类动物(例如,人)和啮齿动物(例如,小鼠和大鼠)。该术语包括“全长”的未加工CD20,以及通过细胞中加工产生的任何形式的CD20。该术语还涵盖CD20的天然存在变体,例如剪接变体或等位基因变体。文献中CD20的其他名称包括“B淋巴细胞限制性分化抗原”和“Bp35”。CD20抗原由MS4A1基因编码。示例性人MS4A1的核酸序列示出于以下NCBI参考序列:NM_152866.2或在SEQ ID NO:54。由MS4A1编码的示例性CD20蛋白质的氨基酸序列示出于UniProt登录号P11836或SEQ ID NO:55中。CD20抗原描述于例如Clark和Ledbetter, Adv.Can.Res.52:81-149(1989)和Valentine et al.J.Biol.Chem.264(19):11282-11287(1989)。

[0070] “抗CD20抗体”和“CD20结合抗体”在本文中可互换使用,包括所有以足够亲和力结合CD20的抗体,使得该抗体可用作靶向表达抗原的细胞的治疗剂,并且不会在下面描述的测定中显著与其他蛋白质(例如阴性对照蛋白质)交叉反应。例如,抗CD20抗体可以与恶性B细胞表面的CD20结合,并通过激活补体依赖性裂解、抗体依赖性细胞毒性(ADCC)和Fc介导的细胞凋亡来介导B细胞裂解,导致循环B淋巴细胞的消耗。在某些方面,与CD20结合的抗CD20抗体的解离常数(K_D)为 $\leq 1\mu\text{M}$ 、 $\leq 100\text{nM}$ 、 $\leq 10\text{nM}$ 、 $\leq 1\text{nM}$ 、 $\leq 0.1\text{nM}$ 、 $\leq 0.01\text{nM}$ 或 $\leq 0.001\text{nM}$ (例如, 10^{-8}M 或更小,例如 10^{-8}M 至 10^{-13}M ,例如 10^{-9}M 至 10^{-13}M)。在某些方面,与CD20结合的抗CD20抗体的 $K_D < 10\text{nM}$ 。在某些方面,结合的 K_D 为 $< 7.5\text{nM}$ 、 $< 5\text{nM}$ 、 $1-5\text{nM}$ 之间、或 $< 1\text{nM}$ 。在某些方面,抗CD20抗体可以结合人CD20和食蟹猴CD20。抗CD20抗体还包括抗CD20拮抗剂抗体。还考虑了其中抗体的一个臂结合CD20的双特异性抗体。抗CD20抗体的该定义还包括前述抗体的功能片段。

[0071] 结合CD20抗原的抗体的实例包括:“C2B8”,现在称为“利妥昔单抗”(“RITUXAN®”)(美国专利号5,736,137,通过引用明确并入本文);钇-[90]-标记的2B8鼠抗体,命名为“Y2B8”或“替伊莫单抗Tiuxetan”ZEVALIN®(美国专利号5,736,137,通过引用明确并入本文);鼠IgG2a“B1”,也称为“托西莫单抗”(Beckman Coulter),其任选地用 ^{131}I 标记以产生“ ^{131}I -B1”抗体(碘 ^{131}I 托西莫单抗,BEXXAR™)(美国专利号5,595,721,通过引用明确并入本文);鼠单克隆抗体“1F5”(Press et al.Blood 69(2):584-591(1987)及其变体,包括“框架补丁化”或人源化1F5(W003/002607,Leung,S.);ATCC保藏号HB-

96450);鼠2H7和嵌合2H7抗体(美国专利号5,677,180,通过引用明确并入本文);人源化2H7;huMax-CD20或“奥法木单抗”**ARZERRA®**(Genmab,丹麦);AME-133(Applied Molecular Evolution);A20抗体或其变体,例如嵌合或人源化A20抗体(分别为cA20、hA20)(US 2003/0219433,Immunomedics);和单克隆抗体L27、G28-2、93-1B3、B-C1或NU-B2可从国际白细胞分型研讨会(Valentine et al.,In:Leukocyte Typing III(McMichael,Ed.,p.440,Oxford University Press(1987)))。

[0072] 本文中的术语“利妥昔单抗”或“**RITUXAN®**”是指针对CD20抗原的基因工程改造嵌合鼠/人单克隆抗体,并在美国专利号5,736,137中指定为“C2B8”,该专利通过引用明确并入本文,包括其保留结合CD20的能力的片段。

[0073] 如本文所用,“CD38”是指在许多免疫细胞(包括CD4+、CD8+、B淋巴细胞和自然杀伤(NK)细胞)表面发现的CD38糖蛋白,包括来自任何脊椎动物来源的任何天然CD38,包括哺乳动物,例如灵长类动物(例如人类)和啮齿动物(例如小鼠和大鼠),除非另有说明。与正常淋巴样和骨髓细胞相比,CD38在骨髓瘤细胞上的表达水平更高且更均匀。该术语包括“全长”的未加工CD38,以及通过细胞中加工产生的任何形式的CD38。该术语还涵盖CD38的天然存在变体,例如剪接变体或等位基因变体。CD38在本领域中也称为分化簇38、ADP-核糖基环化酶1、cADPr水解酶1和环状ADP-核糖水解酶1。CD38由CD38基因编码。示例性人CD38的核酸序列示出于以下NCBI参考序列:NM_001775.4或在SEQ ID NO:56。由CD38编码的示例性人CD38蛋白质的氨基酸序列示出于UniProt登录号P28907或SEQ ID NO:57中。

[0074] 术语“抗CD38抗体”包括以足够亲和力结合CD38的所有抗体,使得该抗体可用作靶向表达抗原的细胞的治疗剂,并且不会在下面描述的测定中显著与其他蛋白质(例如阴性对照蛋白质)交叉反应。例如,抗CD38抗体可以与MM细胞表面上的CD38结合,并通过激活补体依赖性细胞毒性、ADCC、抗体依赖性细胞吞噬作用(ADCP)和Fc交联介导的细胞凋亡来介导细胞裂解,导致恶性细胞的消耗和整体癌症负担的减少。抗CD38抗体还可通过抑制核糖基环化酶活性和刺激CD38的环二磷酸腺苷核糖(cADPR)水解酶活性来调节CD38酶活性。在某些方面,与CD38结合的抗CD38抗体的解离常数(K_D)为 $\leq 1\mu\text{M}$ 、 $\leq 100\text{nM}$ 、 $\leq 10\text{nM}$ 、 $\leq 1\text{nM}$ 、 $\leq 0.1\text{nM}$ 、 $\leq 0.01\text{nM}$ 或 $\leq 0.001\text{nM}$ (例如, 10^{-8}M 或更小,例如 10^{-8}M 至 10^{-13}M ,例如 10^{-9}M 至 10^{-13}M)。在某些方面,抗CD38抗体可以结合人CD38和黑猩猩CD38。抗CD38抗体还包括抗CD38拮抗剂抗体。还考虑了其中抗体的一个臂结合CD38的双特异性抗体。抗CD38抗体的该定义还包括前述抗体的功能片段。结合CD38的抗体的实例包括:达雷木单抗(**DARZALEX®**)(美国专利号7,829,673和美国公开号20160067205A1,通过引用明确并入本文);“MOR202”(美国专利号8,263,746,通过引用明确并入本文);和isatuximab(SAR-650984)(美国专利号8,153,765,通过引用明确并入本文)。

[0075] 如本文所用,“施用”是指向受试者提供化合物(例如抗TIGIT抗体、抗CD20抗体或抗CD38抗体)或组合物(例如药物组合物,例如包含抗TIGIT抗体、抗CD20抗体和/或抗CD38抗体的药物组合物)的剂量。本文所述方法中使用的化合物和/或组合物可以经下列途径施用:例如,静脉内(例如,通过静脉内输注)、皮下、肌肉、皮内、经皮、动脉内、腹膜内、病灶内、颅内、关节内、前列腺内、胸膜内、气管内、鼻内、玻璃体内、阴道内、直肠内、局部、瘤内、腹腔内、结膜下、囊内、粘膜、心包内、脐内、眼内、经口、局部、通过吸入、通过注射、通过输注、通

过连续输注、通过局部灌注直接浸浴靶细胞、通过导管、通过灌洗、以乳霜或以脂质组合物。施用方法可以根据多种因素而变化(例如,待施用的化合物或组合物以及待治疗的病症、疾病或疾患的严重程度)。

[0076] 本文的治疗剂(例如抗TIGIT拮抗剂抗体)的固定剂量(fixed dose, flat dose)是指不考虑患者的体重或体表面积(BSA)而施用于患者的剂量。因此,固定剂量不是以mg/kg剂量或mg/m²剂量提供,而是以绝对量的治疗剂提供。

[0077] 如本文所用,术语“治疗”(“treatment”, “treating”)是指被设计为在临床病理过程中改变被治疗的个体或细胞的自然进程的临床干预。理想的治疗效果包括延缓或降低疾病进展速度、减缓或减轻疾病状态以及缓解或改善预后。例如,如果减轻或消除了与癌症有关的一种或多种症状,包括但不限于减少癌细胞的增殖(或破坏)、减轻疾病所致的症状、提高患有该疾病的人的生活质量、减少治疗疾病、延缓疾病进展所需的其他药物的剂量和/或延长个体的存活,则成功地“治疗”了个体。

[0078] 如本文所用,“与……组合”或“与……缀合”是指在一种治疗方式以外还施用另一种治疗方式。因此,“与……组合”或“与……缀合”是指在向个体施用一种治疗方式之前、期间或之后施用另一种治疗方式。

[0079] “病患”或“疾病”是将受益于治疗的任何病症,包括但不限于与某种程度的异常细胞增殖相关的病患,例如癌症,例如血液癌症,例如骨髓瘤(例如,多发性骨髓瘤(MM),例如复发性或难治性MM)或淋巴瘤(例如NHL,例如复发性或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)或者复发性或难治性滤泡性淋巴瘤(FL))。

[0080] 免疫功能障碍中的“功能障碍”一词是指对抗原刺激的免疫应答降低的状态。

[0081] 如本文所用的术语“功能障碍”还包括对抗原识别的难治性(refractory)或无应答性,具体而言,将抗原识别转化为下游T细胞效应子功能(诸如增殖、细胞因子(例如,γ干扰素)的产生和/或靶标细胞杀伤)的能力受损。

[0082] 术语“癌症”和“癌性”是指或描述哺乳动物中通常以细胞生长不受控制为特征的生理状况。癌症的示例包括但不限于癌、淋巴瘤、母细胞瘤、肉瘤和白血病或淋巴样恶性肿瘤。此类癌症的更具体实例包括但不限于血液癌症,包括骨髓瘤和B细胞淋巴瘤(包括MM(例如,复发性或难治性MM)、DLBCL(例如,复发性或难治性DLBCL)、FL(例如,复发性或难治性FL)、低级别/滤泡性非霍奇金淋巴瘤(NHL);小淋巴细胞(SL)NHL;中级/滤泡性NHL;中级弥漫性NHL;高级免疫母细胞NHL;高级淋巴母细胞NHL;高级小非裂细胞NHL;巨块病NHL;套细胞淋巴瘤;AIDS相关淋巴瘤;和Waldenstrom巨球蛋白血症);慢性淋巴细胞白血病(CLL);急性淋巴细胞白血病(ALL);急性肌源性白血病(AML);毛细胞白血病;慢性粒细胞白血病(CML);肺癌,例如非小细胞肺癌(NSCLC),包括鳞状NSCLC或非鳞状NSCLC,包括局部晚期不可切除的NSCLC(例如,IIIIB期NSCLC),或反复性或转移性NSCLC(例如,IV期NSCLC),肺腺癌或鳞状细胞癌(例如上皮鳞状细胞癌);食道癌;腹膜癌;肝细胞癌;胃癌(gastric cancer或stomach cancer),包括胃肠道癌和胃肠道间质瘤;胰腺癌;胶质母细胞瘤;宫颈癌;卵巢癌;肝癌(liver cancer);膀胱癌(例如,尿路上皮膀胱癌(UBC)、肌肉浸润性膀胱癌(MIBC)和BCG难治性非肌肉浸润性膀胱癌(NMIBC));泌尿道癌;肝癌(hepatoma);乳腺癌(例如,HER2+乳腺癌和三阴性乳腺癌(TNBC),它们是雌激素受体(ER-)、孕激素受体(PR-)和HER2(HER2-)阴性);结肠癌;直肠癌;结直肠癌;子宫内膜癌或子宫癌;唾液腺癌;肾癌(kidney cancer或

renal cancer) (例如,肾细胞癌(RCC));前列腺癌;外阴癌;甲状腺癌;肝癌;肛门癌;阴茎癌;黑色素瘤,包括浅表扩散性黑色素瘤、恶性黑色素瘤、肢端黑色素瘤和结节性黑色素瘤;移植后淋巴组织增生性疾病(PTLD);和骨髓增生异常综合征(MDS),以及与phakomatose、水肿(例如与脑肿瘤相关的水肿)、Meigs综合征、脑癌、头颈癌和相关转移相关的异常血管增殖。

[0083] 术语“肿瘤”是指所有赘生性细胞生长和增殖,无论是恶性还是良性,以及所有前癌性和癌性细胞和组织。术语“癌症”、“癌性”、“细胞增生性病征”、“增生性病征”和“肿瘤”在本文中并不互相排斥。

[0084] “肿瘤免疫”是指肿瘤逃避免疫识别和清除的过程。因此,作为治疗概念,当此类逃避行为减弱时,肿瘤免疫得到“治疗”,并且肿瘤被免疫系统识别并且攻击。肿瘤识别的实例包括肿瘤结合、肿瘤缩小和肿瘤清除。

[0085] 如本文所用,“转移”是指癌症从其原发部位扩散到身体的其他部位。癌细胞可以脱离原发性肿瘤,渗入淋巴管和血管,在血液中循环,并在身体其他部位的正常组织的远处病灶中生长(转移)。转移可以是局部的或远处的。转移是一个连续的过程,取决于肿瘤细胞从原发性肿瘤脱落,穿过血流,并在远处停止。在新位置,细胞建立血液供应,并可以生长形成危及生命的肿块。肿瘤细胞内的刺激性和抑制性分子通路调节这种行为,并且肿瘤细胞与远处宿主细胞之间的相互作用也很重要。

[0086] 术语“抗癌疗法”是指可用于治疗癌症(例如,血液癌症,例如骨髓瘤(例如MM,例如复发性或难治性Mm)或淋巴瘤(例如NHL,例如复发性或难治性DLBCL或者复发性或难治性FL))。抗癌治疗剂的实例包括但不限于例如免疫调节剂(例如,免疫调节剂(例如,降低或抑制一种或多种免疫共抑制受体(例如,选自TIGIT、PD-L1、PD-1、CTLA-4、LAG3、TIM3、BTLA和/或VISTA的一种或多种免疫共抑制受体)的试剂,例如CTLA-4拮抗剂,例如抗CTLA-4拮抗剂抗体(例如伊匹单抗(YERVOY®))、抗TIGIT拮抗剂抗体或抗PD-L1拮抗剂抗体,或增加或激活一种或多种免疫共刺激受体(例如,选自CD226、OX-40、CD28、CD27、CD137、HVEM和/或GITR的一种或多种免疫共刺激受体)的试剂,诸如OX-40激动剂,例如OX-40激动剂抗体))、化疗剂、生长抑制剂、细胞毒剂、放射疗法中使用的药剂、抗血管生成药剂、细胞凋亡药剂、抗微管蛋白药剂和其他治疗癌症的药剂。它们的组合也包括在本发明中。

[0087] 如本文所用,术语“细胞毒性剂”是指抑制或阻止细胞功能和/或导致细胞死亡或破坏的物质。细胞毒性剂包括但不限于放射性同位素(例如,At²¹¹、I¹³¹、I¹²⁵、Y⁹⁰、Re¹⁸⁶、Re¹⁸⁸、Sm¹⁵³、Bi²¹²、P³²、Pb²¹²和Lu的放射性同位素);化疗剂或药物(例如甲氨蝶呤、阿霉素、长春花生物碱(长春新碱、长春花碱、依托泊苷)、多柔比星、美法仑、丝裂霉素C、苯丁酸氮芥、柔红霉素或其他嵌入剂);生长抑制剂;酶及其片段诸如溶核酶;抗生素;毒素诸如细菌、真菌、植物或动物来源的小分子毒素或酶活性毒素,包括其片段和/或变体;以及以下公开的各种抗肿瘤或抗癌药。

[0088] “化疗剂”包括可用于治疗癌症的化学化合物。化疗剂的实例包括厄洛替尼(TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.)、硼替佐米(VELCADE®, Millennium Pharm.)、双硫仑、表没食子儿茶素没食子酸酯、盐孢菌酰胺A(salinosporamide A)、卡非佐米、17-AAG(geldanamycin)、根赤壳菌素、乳酸脱氢酶A(LDH-A)、氟维司群(

FASLODEX® , AstraZeneca)、sunitib (SUTENT® , Pfizer/Sugen)、来曲唑 (FEMARA® , Novartis)、甲磺酸伊马替尼 (GLEEVEC® , Novartis)、finasunate (VATALANIB® , Novartis)、奥沙利铂 (ELOXATIN® , Sanofi)、5-FU (5-氟尿嘧啶)、亚叶酸、雷帕霉素 (Sirolimus, RAPAMUNE® , Wyeth)、拉帕替尼 (TYKERB® , GSK572016, Glaxo Smith Kline)、Lonafamib (SCH 66336)、索拉非尼 (NEXAVAR® , Bayer Labs)、吉非替尼 (IRESSA® , AstraZeneca)、AG1478、烷基化剂如噻替派和 CYTOXAN® 环磷酰胺; 烷基磺酸盐, 例如白消安、英丙舒凡和哌泊舒凡; 氮丙啶类, 例如苯佐替派 (benzodopa)、卡巴醌 (carboquone)、美妥替哌 (meturedopa) 和乌瑞替哌 (uredopa); 乙烯亚胺类和甲基蜜胺类, 包括六甲蜜胺、三亚乙基蜜胺 (triethylenemelamine)、三亚乙基磷酰胺 (triethylenephosphoramidate)、三亚乙基硫代磷酰胺 (triethylenethiophosphoramidate) 和三甲基蜜胺 (trimethylomelamine); acetogenins (特别是bullatacin和bullatacinone); 喜树碱 (包括拓扑替康和伊立替康); 苔藓抑素 (bryostatin); callystatin; CC-1065 (包括其adozelesin、carzelesin和bizelesin合成类似物); 念珠藻素类 (cryptophycin) (尤其是念珠藻素1和念珠藻素8); 肾上腺皮质类固醇 (包括泼尼松和泼尼松龙); 醋酸环丙孕酮; 5 α -还原酶, 包括非那雄胺和度他雄胺; 伏立诺他、罗米地辛、泛比司他、丙戊酸、莫西司他多拉司丁 (mocetinostat dolastatin); 阿地白介素、滑石倍癌霉素 (包括合成类似物KW-2189和CB1-TM1); 五加素 (eleutherobin); 水鬼蕉碱 (pancratistatin); sarcodictyin; 海绵抑制素 (spongistatin); 氮芥类, 如苯丁酸氮芥、蔡氮芥 (chlomaphazine)、氯磷酰胺、雌莫司汀、异环磷酰胺、甲氮芥、盐酸甲氧氮芥、美法仑、新霉素、苯芥胆甾醇、泼尼莫司汀 (prednimustine)、曲洛磷胺 (trofosfamide)、尿嘧啶芥 (uracil mustard); 亚硝基脲类, 例如卡莫司汀、氯唑霉素、铁莫司汀、洛莫斯汀、尼莫斯汀和雷莫司汀 (ranimustine); 抗生素类, 例如烯二炔抗生素类 (诸如卡奇霉素 (calicheamicin), 特别是卡奇霉素 γ 1I 和卡奇霉素 ω 1I (Angew. Chem. Intl. Ed. Engl. 1994 33:183-186); dynemicin, 包括dynemicin A; 双膦酸盐类, 例如氯膦酸盐; esperamicin; 以及新制癌菌素发色团和相关的发色团蛋白烯二炔抗生素发色团)、阿克拉霉素 (aclacnomysins)、放线菌素、氨苄霉素 (Authramycin)、重氮丝氨酸 (azaserine)、博来霉素 (bleomycins)、cactinomycin、卡拉比星 (carabycin)、洋红霉素 (caminomycin)、嗜癌素 (carzinophilin)、色霉素 (chromomycinis)、更生霉素、道诺霉素、地托比星 (detorubicin)、6-重氮-5-氧代-L-正亮氨酸、ADRIAMYCIN® (阿霉素)、吗啉代-阿霉素、氰基吗啉代-阿霉素、2-吡咯烷-阿霉素和脱氧阿霉素)、表柔比星 (epirubicin)、伊索比星 (esorubicin)、伊达比星 (idarubicin)、马赛霉素 (marcellomycin)、丝裂霉素例如丝裂霉素C、霉酚酸、诺加霉素、橄榄霉素、培洛霉素 (peplomycin)、泊非罗霉素 (porfiromycin)、嘌呤霉素、三铁阿霉素 (quelamycin)、罗多比星 (rodorubicin)、链黑菌素 (streptonigrin)、链脲霉素、杀结核菌素 (tubercidin)、乌苯美司、净司他丁 (zinostatin)、佐柔比星 (zorubicin); 抗代谢物, 例如甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶 (5-FU); 叶酸类似物, 例如二甲叶酸 (denopterin)、甲氨蝶呤、蝶罗呤 (pteropterin)、三甲蝶呤; 嘌呤类似物, 例如氟达拉滨、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤 (thiamiprine)、硫鸟嘌呤; 嘧啶

类似物,例如安西他滨(ancitabine)、阿扎胞苷、6-氮杂尿苷、卡莫呋(carmofur)、阿糖胞苷、双脱氧尿苷(dideoxyuridine)、多西氟啉(doxifluridine)、恩诺西汀(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine);雄激素,例如钙雌酮、屈他雄酮丙酸酯、环硫雄醇、美雄烷、睾内酯;抗肾上腺素,例如氨基谷氨酰胺、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane);叶酸补充剂,例如叶酸;醋葡萄糖内酯(aceglatone);醛磷酰胺糖苷(aldophosphamide glycoside);氨基乙酰丙酸(aminolevulinic acid);恩尿嘧啶(eniluracil);安吡啶(amsacrine);bestrabucil;比生群(bisantrene);edatraxate;defofamine;地美可辛(demecolcine);地吡醌(diaziquone);elfomithine;依利醋铵(elliptinium acetate);埃博霉素(epothilone);乙环氧啉(etoglucid);硝酸镓;羟基脲;香菇多糖(lentinan);lonidainine;美登素类(maytansinoids),例如美登素(maytansine)和安丝菌素(ansamitocins);米托瓜(mitoguazone);米托蒽醌(mitoxantrone);莫匹丹醇(mopidamol);nitraerine;喷司他丁(pentostatin);phenamet;吡柔比星(pirarubicin);洛索蒽醌(losoxantrone);鬼臼酸(podophyllinic acid);2-乙基肼;甲苄肼;**PSK®**多糖复合物(JHS Natural Products,Eugene,Oreg.);雷佐生(razoxane);根瘤菌素(rhizoxin);sizofuran;锗螺胺(spirogermanium);细交链格孢酮酸(tenuazonic acid);三氮杂醌(triaziquone);2,2',2''-三氯三乙胺;单端孢霉烯族毒素类(特别是T-2毒素,verracurin A,漆斑菌素A(roridin A)和anguidine);乌拉坦(urethan);长春地辛(vindesine);达卡巴嗪(dacarbazine);甘露莫司汀(mannomustine);二溴甘露醇(mitobronitol);二溴卫矛醇(mitolactol);哌泊溴烷(pipobroman);gacytosine;阿糖胞苷("Ara-C");环磷酰胺;塞替派(thiotepa);紫杉烷类,例如TAXOL(紫杉醇;Bristol-Myers Squibb Oncology,Princeton,N.J.)、**ABRAXANE®**(不含克列莫佛)、紫杉醇的白蛋白工程化纳米颗粒制剂(American Pharmaceutical Partners,Schaumburg,Ill.)和**TAXOTERE®**(多西他赛、多西他赛;Sanofi-Aventis);苯丁酸氮芥(chlorambucil);**GEMZAR®**(吉西他滨);6-巯鸟嘌呤;巯嘌呤;甲氨蝶呤;铂类似物,例如顺铂和卡铂;长春碱;依托泊苷(VP-16);异环磷酰胺;米托蒽醌;长春新碱;**NAVELBINE®**(长春瑞滨);诺消灵(novantrone);替尼泊苷;依达曲塞(edatrexate);道诺霉素(daunomycin);氨喋呤;卡培他滨(**XELODA®**);伊班膦酸盐(ibandronate);CPT-11;拓扑异构酶抑制剂RFS 2000;二氟甲基鸟氨酸(DMFO);视黄醇类,例如视黄酸;以及任何上述的药用盐、酸和衍生物。

[0089] 化疗剂还包括:(i)起到调节或抑制激素对肿瘤的作用的抗激素剂,例如抗雌激素和选择性雌激素受体调节剂(SERM),包括诸如他莫昔芬(包括**NOLVADEX®**;枸橼酸他莫昔芬)、雷洛昔芬、屈洛昔芬(droloxifene)、iodoxyfene、4-羟基他莫昔芬、曲奥昔芬(trioxifene)、雷洛昔芬盐酸盐(keoxifene)、LY117018、奥那司酮(onapristone)和**FARESTON®**(枸橼酸托米芬(toremifine citrate));(ii)抑制芳香化酶的芳香化酶抑制剂,该酶可调节肾上腺的雌激素产生,例如4(5)-咪唑、氨鲁米特(aminoglutethimide)、**MEGASE®**(醋酸甲地孕酮)、**AROMASIN®**(依西美坦;Pfizer)、福美司坦(formestane)、法屈唑(fadrozole)、**RIVISOR®**(伏洛唑(vorozole))、**FEMARA®**

(来曲唑;Novartis)和 **ARIMIDEX®** (阿那曲唑;AstraZeneca); (iii) 抗雄激素,例如氟他胺 (flutamide), 尼鲁米特 (nilutamide)、比卡鲁胺 (bicalutamide)、亮丙瑞林 (leuprolide) 和戈舍瑞林 (goserelin); 布舍瑞林 (buserelin)、曲普瑞林 (tripterelin)、醋酸甲羟孕酮、己烯雌酚、倍美力、氟甲睾酮、所有反式视黄酸、维甲酰酚胺 (fenretinide) 以及曲沙他滨 (1,3-二氧戊环核苷胞嘧啶类似物); (iv) 蛋白激酶抑制剂 (例如, 间变性淋巴瘤激酶 (Alk) 抑制剂, 诸如 AF-802 (也称为 CH-5424802 或艾乐替尼)); (v) 脂质激酶抑制剂; (vi) 反义寡核苷酸, 特别是那些抑制与异常细胞增殖有关的信号传导途径中的基因表达的寡核苷酸, 例如 PKC- α 、Ralf 和 H-Ras; (vii) 核酶, 例如 VEGF 表达抑制剂 (如 **ANGIOZYME®**) 和 HER2 表达抑制剂; (viii) 疫苗, 例如基因治疗疫苗, 诸如 **ALLOVECTIN®**、**LEUVECTIN®** 和 **VAXID®**; **PROLEUKIN®**、rIL-2; 拓扑异构酶 1 抑制剂, 例如 **LURTOTECAN®**; **ABARELIX®**rmRH; 以及 (ix) 任何上述的药用盐、酸和衍生物。

[0090] 化疗剂还包括抗体, 例如阿仑单抗 (Campath)、贝伐单抗 (**AVASTIN®**, Genentech); 西妥昔单抗 (**ERBITUX®**, Imclone); 帕尼单抗 (**VECTIBIX®**, Amgen)、利妥昔单抗 (rituximab) (**RITUXAN®**, Genentech/Biogen Idec)、帕妥珠单抗 (**OMNITARG®**, 2C4, Genentech)、曲妥珠单抗 (trastuzumab) (**HERCEPTIN®**, Genentech)、托西莫单抗 (tositumomab) (Bexxar, Corixa) 和抗体药缀合物、吉妥珠单抗奥佐米星 (**MYLOTARG®**, Wyeth)。与本发明的化合物联用作为试剂具有治疗潜力的其它人源化单克隆抗体包括: 阿泊珠单抗 (apolizumab)、阿塞珠单抗 (aselizumab)、阿替珠单抗 (atlizumab)、巴匹珠单抗 (bapineuzumab)、莫比伐珠单抗 (bivatuzumab mertansine)、莫坎妥珠单抗 (cantuzumab mertansine)、西地珠单抗 (cedelizumab)、聚乙二醇结合赛妥珠单抗 (certolizumab pegol)、cidfusituzumab、cidtuzumab、达利珠单抗 (daclizumab)、依库珠单抗 (eculizumab)、依法珠单抗 (efalizumab)、依帕珠单抗 (epratuzumab)、厄立珠单抗 (erlizumab)、泛维珠单抗 (felvizumab)、芳妥珠单抗 (fontolizumab)、吉妥珠单抗奥佐米星 (gemtuzumab ozogamicin)、奥英妥珠单抗奥佐米星 (inotuzumab ozogamicin)、伊匹单抗 (ipilimumab)、拉贝珠单抗 (labetuzumab)、林妥珠单抗 (lintuzumab)、马妥珠单抗 (matuzumab)、美泊利单抗 (mepolizumab)、莫维珠单抗 (motavizumab)、motovizumab、那他珠单抗、尼妥珠单抗、nolovizumab、numavizumab、ocrelizumab、奥马珠单抗、帕利珠单抗、帕考珠单抗、pecfusituzumab、帕妥珠单抗 (pectuzumab)、培克珠单抗 (pexelizumab)、ralivizumab、兰尼单抗 (ranibizumab)、reslivizumab、瑞利珠单抗 (reslizumab)、resyvizumab、罗维珠单抗 (rovelizumab)、卢利珠单抗 (ruplizumab)、西罗珠单抗 (sibrotuzumab)、西利珠单抗 (siplizumab)、索土珠单抗 (sontuzumab)、tacatuzumab tetraxetan、他度珠单抗 (tadocizumab)、他利珠单抗 (talizumab)、替非珠单抗 (tefibazumab)、托珠单抗 (tocilizumab)、托利珠单抗 (toralizumab)、西莫白介素单抗 (tucotuzumab celmoleukin)、tucusituzumab、乌玛珠单抗 (umavizumab)、乌珠单抗 (urtloxazumab)、优特克单抗 (ustekinumab)、维西珠单抗 (visilizumab) 和抗白介素 12 (ABT-874/J695, Wyeth Research and Abbott Laboratories), 这是一种经基因修饰以识

别白介素12p40蛋白的重组的专门用于人类序列的全长IgG1 λ 抗体。

[0091] 化疗剂还包括“EGFR抑制剂”，是指与EGFR结合或直接相互作用并且阻止或降低其信号传导活性的化合物，并且替代地称为“EGFR拮抗剂”。此类试剂的实例包括与EGFR结合的抗体和小分子。与EGFR结合的抗体的示例包括MAb 579(ATCC CRL HB 8506)、MAb 455(ATCC CRL HB8507)、MAb 225(ATCC CRL 8508)、MAb 528(ATCC CRL 8509)(参见，美国专利号4,943,533,Mendelsohn等人)及其变体，例如嵌合的225(C225或西妥昔单抗；**ERBUTIX®**)和重塑的人225(H225)(参见，WO 96/40210,Imclone Systems Inc.)；IMC-11F8，一种靶向EGFR的完全人抗体(Imclone)；结合II型突变体EGFR的抗体(美国专利号5,212,290)；如美国专利号5,891,996中所述结合EGFR的人源化和嵌合抗体；以及结合EGFR的人抗体，卡诸如ABX-EGF或帕尼单抗(参见W098/50433,安尼克斯(Abgenix)/Amgen)；EMD 55900(Stragliotto等人Eur.J.Cancer 32A:636-640(1996))；EMD7200(马妥珠单抗)，一种针对EGFR的人源化EGFR抗体，与EGF和TGF- α 竞争而与EGFR结合(EMD/默克公司(Merck))；人EGFR抗体，HuMax-EGFR(GenMab)；完全人抗体，称为E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3和E7.6.3，并在US 6,235,883中进行了描述；MDX-447(梅达雷克斯公司(Medarex Inc))；以及mAb 806或人源化mAb 806(Johns等人,J.Biol.Chem.279(29):30375-30384(2004))。可以将抗EGFR抗体与细胞毒性剂缀合，从而生成免疫缀合物(参见，例如，EP659,439A2,默克专利公司(Merck Patent GmbH))。EGFR拮抗剂包括小分子，例如美国专利号5,616,582、5,457,105、5,475,001、5,654,307、5,679,683、6,084,095、6,265,410、6,455,534、6,521,620、6,596,726、6,713,484、5,770,599、6,140,332、5,866,572、6,399,602、6,344,459、6,602,863、6,391,874、6,344,455、5,760,041、6,002,008和5,747,498，以及以下PCT出版物：W098/14451、W098/50038、W099/09016和W099/24037中所述描述的化合物。特定的小分子EGFR拮抗剂包括OSI-774(CP-358774,厄洛替尼，**TARCEVA®**,Genentech/OSI Pharmaceuticals)；PD 183805(CI 1033,2-丙烯酰胺,N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[3-(4-吗啉基)丙氧基]-6-喹唑啉基]-,二盐酸盐,辉瑞公司)；ZD1839,吉非替尼(**IRESSA®**,4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉,阿斯利康)；ZM 105180((6-氨基-4-(3-甲基苯基-氨基)-喹唑啉,捷利康公司(Zeneca))；BIBX-1382(N8-(3-氯-4-氟-苯基)-N2-(1-甲基-哌啶-4-基)-嘧啶基[5,4-d]嘧啶-2,8-二胺,勃林格殷格翰(Boehringer Ingelheim))；PKI-166((R)-4-[4-[(1-苯乙基)氨基]-1H-吡咯烷酮[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯酚)；(R)-6-(4-羟苯基)-4-[(1-苯乙基)氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶)；CL-387785(N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-6-喹唑啉基]-2-丁炔酰胺)；EKB-569(N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-3-氰基-7-乙氧基-6-喹唑啉基]-4-(二甲基氨基)-2-丁烯酰胺(惠氏)；AG1478(辉瑞)；AG1571(SU 5271;辉瑞)；双重EGFR/HER2酪氨酸激酶抑制剂,诸如拉帕替尼(**TYKERB®**,GSK572016或N-[3-氯-4-[(3-氟苯基)甲氧基]苯基]-6[[[2(甲基磺酰基)乙基]氨基]甲基]-2-呋喃基]-4-喹唑啉胺)。

[0092] 化疗剂还包括“酪氨酸激酶抑制剂”，包括上段所述的EGFR靶向药物；胰岛素受体酪氨酸激酶抑制剂，包括间变性淋巴瘤激酶(A1k)抑制剂，例如AF-802(也称为CH-5424802或艾乐替尼)、ASP3026、X396、LDK378、AP26113、克唑替尼(**XALKORI®**)和色瑞替尼

(ZYKADIA®);小分子HER2酪氨酸激酶抑制剂,诸如可从武田制药公司(Takeda)获得的TAK165;CP-724,714,一种ErbB2受体酪氨酸激酶的口服选择性抑制剂(辉瑞和OSI);双重HER抑制剂,诸如EKB-569(可从惠氏获得),其可优先结合EGFR但同时抑制过表达HER2和EGFR的细胞;拉帕替尼(GSK572016;可从葛兰素史克公司获得),一种口服HER2和EGFR酪氨酸激酶抑制剂;PKI-166(可从诺华公司获得);泛HER抑制剂,诸如卡那替尼(CI-1033;法玛西亚公司(Pharmacia));Raf-1抑制剂,诸如可从ISIS制药公司获得的抑制Raf-1信号传导的反义剂ISIS-5132;非HER靶向的TK抑制剂,诸如甲磺酸伊马替尼(GLEEVEC®,可从葛兰素史克公司获得);多靶向酪氨酸激酶抑制剂,诸如舒尼替尼(SUTENT®,可从辉瑞获得);VEGF受体酪氨酸激酶抑制剂,诸如瓦他拉尼(PTK787/ZK222584,可从诺华/先灵公司(Schering AG)获得);MAPK细胞外调节的激酶I抑制剂CI-1040(可从法玛西亚公司获得);喹唑啉类,诸如PD 153035,4-(3-氯苯胺基)喹唑啉;吡啶并嘧啶类;嘧啶并嘧啶类;吡咯并嘧啶类,诸如CGP 59326、CGP 60261和CGP 62706;吡啶并嘧啶类,4-(苯氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶;姜黄素(二氟甲酰甲烷,4,5-双(4-氟苯胺基)邻苯二甲酰亚胺);含有硝基噻吩部分的酪氨酸酪氨酸;PD-0183805(华纳-兰伯特公司(Warner-Lambert));反义分子(例如与HER编码核酸结合分子);喹噁啉类(美国专利号5,804,396);酪氨酸磷酸化抑制剂(美国专利号5,804,396);ZD6474(阿斯利康);PTK-787(诺华/先灵公司);泛HER抑制剂,诸如CI-1033(辉瑞);Affinitac(ISIS3521;Isis/礼来制药公司(Lilly));甲磺酸伊马替尼(GLEEVEC®);PKI 166(诺华公司);GW2016(葛兰素史克公司);CI-1033(辉瑞);EKB-569(惠氏);塞马替尼(辉瑞);ZD6474(阿斯利康);PTK-787(诺华/先灵公司);INC-1C11(Imclone),雷帕霉素(西罗莫司,RAPAMUNE®);或以下任何专利出版物中所述:美国专利号5,804,396、WO 1999/09016(American Cyanamid)、WO 1998/43960(American Cyanamid)、WO 1997/38983(Warner Lambert)、WO 1999/06378(Warner Lambert)、WO 1999/06396(Warner Lambert)、WO 1996/30347(Pfizer,Inc)、WO 1996/33978(Zeneca)、WO 1996/3397(Zeneca)和WO 1996/33980(Zeneca)。

[0093] 化疗剂还包括地塞米松、干扰素、秋水仙碱、氯苯氨啉(metoprine)、环孢菌素、两性霉素、甲硝唑、阿仑单抗(alemtuzumab)、阿利维甲酸(alitretinoin)、别嘌醇(allopurinol)、氨磷汀(amifostine)、三氧化二砷、天冬酰胺酶、活BCG、贝伐珠单抗、贝沙罗汀(bexarotene)、克拉屈滨(cladribine)、克罗拉滨(clofarabine)、达依泊汀α(darbepoetin alfa)、地尼白介素(denileukin)、右雷佐生(dexrazoxane)、依泊汀α(epoetin alfa)、厄洛替尼(elotinib)、非格司亭(filgrastim)、醋酸组氨瑞林(histrelin acetate)、替伊莫单抗(ibritumomab)、干扰素α-2a、干扰素α-2b、来那度胺(lenalidomide)、左旋咪唑、美司钠(mesna)、甲氧沙林、诺龙(nandrolone)、奈拉滨(nelarabine)、诺非妥莫单抗(nofetumomab)、奥普瑞白介素(oprelvekin)、帕利夫明(palifermin)、帕米膦酸钠(pamidronate)、培加酶(pegademase)、培门冬酶(pegaspargase)、培非格司亭(pegfilgrastim)、培美曲塞二钠(pemetrexed disodium)、光辉霉素(plicamycin)、吡吩姆钠(porfimer sodium)、奎纳克林(quinacrine)、拉布立酶(rasburicase)、沙格司亭(sargramostim)、替莫唑胺(temozolomide)、VM-26、6-TG、托瑞米芬(toremifene)、维甲酸(tretinoin)、ATRA、戊柔比星(valrubicin)、唑来膦酸盐

(zoledronate) 和唑来膦酸 (zoledronic acid) 及其药用盐。

[0094] 化疗剂还包括氢化可的松 (hydrocortisone)、醋酸氢化可的松 (hydrocortisone acetate)、醋酸可的松 (cortisone acetate)、疏氢可的松 (tixocortol pivalate)、曲安奈德 (triamcinolone acetonide)、曲安奈德醇 (triamcinolone alcohol)、莫米松 (mometasone)、安西奈德 (amcinonide)、布地奈德 (budesonide)、地奈德 (desonide)、氟轻松 (fluocinonide)、醋酸氟轻松 (fluocinolone acetonide)、倍他米松 (betamethasone)、倍他米松磷酸钠 (betamethasone sodium phosphate)、地塞米松 (dexamethasone)、地塞米松磷酸钠 (dexamethasone sodium phosphate)、氟可龙 (fluocortolone)、氢化可的松-17-丁酸酯 (hydrocortisone-17-butyrate)、氢化可的松-17-戊酸酯 (hydrocortisone-17-valerate)、阿氯米松双丙酸酯 (aclometasone dipropionate)、戊酸倍他米松 (betamethasone valerate)、倍他米松二丙酸酯 (betamethasone dipropionate)、泼尼卡酯 (prednicarbate)、氯倍他酮-17-丁酸酯 (clobetasone-17-butyrate)、氯倍他索-17-丙酸酯 (clobetasol-17-propionate)、氟甲龙己酸酯 (fluocortolone caproate)、氟甲龙新戊酸酯 (fluocortolone pivalate) 和醋酸氟泼尼定 (fluprednidene acetate); 免疫选择性抗炎肽 (ImSAID), 例如苯丙氨酸-谷氨酰胺-甘氨酸 (FEG) 及其D-异构体 (feG) (IMULAN BioTherapeutics, LLC); 抗风湿药, 例如硫唑嘌呤、环孢菌素 (环孢菌素A)、D-青霉胺、金盐、羟氯喹、来氟米特米诺环素 (leflunomide minocycline)、柳氮磺吡啶 (sulfasalazine), 肿瘤坏死因子 α (TNF α) 阻断剂, 例如依那西普 (Enbrel)、英夫利昔单抗 (Remicade)、阿达木单抗 (Humira)、赛妥珠单抗 (Cimzia)、戈利木单抗 (Simponi)、白介素1 (IL-1) 阻滞剂例如阿那白滞素 (Kineret)、T细胞共刺激阻滞剂例如阿巴西普 (Orencia)、白介素6 (IL-6) 阻滞剂例如托珠单抗 (**ACTEMERA®**); 白介素13 (IL-13) 阻滞剂例如来瑞珠单抗 (lebrikizumab); 干扰素 α (IFN) 阻滞剂, 例如罗利珠单抗 (Rontalizumab); β 7整联蛋白阻滞剂, 例如rhumaB7; IgE途径阻滞剂, 例如Anti-M1 prime; 分泌的同源三聚体LTa3和膜结合异源三聚体LTa1/ β 2阻滞剂, 例如抗淋巴毒素 α (LTa); 放射性同位素 (例如At211、I131、I125、Y90、Re186、Re188、Sm153、Bi212、P32、Pb212和Lu的放射性同位素); 杂项研究试剂, 例如硫铂、PS-341、苯丁酸酯、ET-18-OCH₃或法呢基转移酶抑制剂 (L-739749, L-744832); 多酚, 例如槲皮素、白藜芦醇、白皮杉醇、表没食子儿茶素没食子酸酯 (epigallocatechin gallate)、茶黄素、黄烷醇、原花青素、桦木酸及其衍生物; 自噬抑制剂, 例如氯喹; δ -9-四氢大麻酚 (dronabinol, **MARINOL®**); β -拉帕醌 (beta-lapachone); 拉帕醇; 秋水仙碱; 桦木酸; 乙酰喜树碱、莨菪亭 (scopolectin) 和9-氨基喜树碱; 鬼臼毒素; 替加氟 (**UFTORAL®**); 贝沙罗汀 (**TARGRETIN®**); 双膦酸盐, 例如氯膦酸盐 (诸如 **BONEFOS®** 或 **OSTAC®**)、依替膦酸盐 (**DIDROCAL®**)、NE-58095、唑来膦酸/唑来膦酸盐 (**ZOMETA®**)、阿仑膦酸盐 (**FOSAMAX®**)、帕米膦酸盐 (**AREDIA®**)、替罗膦酸盐 (tiludronate) (**SKELID®**) 或利塞膦酸盐 (**ACTONEL®**); 和表皮生长因子受体 (EGF-R); 疫苗, 例如 **THERATOPE®** 疫苗; 哌氟膦 (perifosine)、COX-2抑制剂 (例如塞来昔布或依托昔布)、蛋白体抑制剂 (例如PS341); CCI-779; 替吡法尼 (Tipifarnib) (R11577); 奥拉非尼 (orafenib)、ABT510; Bcl-2抑制剂, 例如奥利美森钠 (oblimersen sodium)

(GENASENSE®);匹杉琼 (pixantrone);法呢基转移酶抑制剂,例如洛那法尼 (lonafarnib) (SCH 6636, SARASARTM);以及上述任何的药用盐、酸或衍生物;以及上述两个或多个的组合,例如CHOP,即环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和泼尼松龙的联合疗法的缩写;和FOLFOX,即奥沙利铂 (ELOXATIN™) 联合5-FU和亚叶酸的治疗方案的缩写。

[0095] 化疗剂还包括具有镇痛、解热和抗炎作用的非甾体抗炎药。NSAID包括环氧化酶的非选择性抑制剂。NSAID的具体实例包括阿司匹林、丙酸衍生物 (例如布洛芬、非诺洛芬、酮洛芬、氟比洛芬、恶丙嗪 (oxaprozin) 和萘普生)、乙酸衍生物 (例如吲哚美辛、舒林酸、依托度酸、双氯芬酸)、烯醇酸衍生物 (例如吡罗昔康、美洛昔康、替诺昔康、屈昔康 (droxicam)、氯诺昔康和伊索昔康)、芬那酸 (fenamic acid) 衍生物 (例如甲芬那酸、甲氯芬那酸、氟芬那酸、托芬那酸) 和COX-2抑制剂 (例如塞来昔布、依托考昔 (etoricoxib)、鲁美昔布 (lumiracoxib)、帕瑞昔布、罗非考昔 (rofecoxib)、罗非考昔和戊地昔布 (valdecoxib))。NSAID可适用于减轻病症的症状,诸如类风湿性关节炎、骨关节炎、炎性关节炎、强直性脊柱炎、银屑病关节炎、莱特综合征、急性痛风、痛经、转移性骨痛、头痛和偏头痛、术后疼痛、由于炎症和组织损伤、发热、肠梗阻和肾绞痛引起的轻度至中度疼痛。

[0096] 化合物,例如抗TIGIT拮抗剂抗体、抗CD20抗体或抗CD38抗体,或其组合物 (例如药物组合物) 的“有效量”至少是实现期望的治疗结果所需的最小量,所期望的治疗结果例如特定疾病或病患 (例如癌症,例如血液癌症,例如骨髓瘤 (例如,MM,例如复发性或难治性MM) 或淋巴瘤 (例如NHL,例如复发性或难治性DLBCL或者复发性或难治性FL) 的总体生存或无进展生存的可测量增加。本文的有效量可以根据诸如患者的疾病状态、年龄、性别和体重以及抗体在受试者中引起预期应答的能力等因素而变化。有效量也是治疗有益作用超过治疗的任何毒性或有害作用的量。对于预防用途,有益或预期结果包括诸如消除或降低风险,减轻严重程度或延迟疾病发作,其包括疾病的生化、组织学和/或行为症状、其并发症以及在疾病发展过程中出现的中间病理表型。对于治疗用途,有益的或期望的结果包括临床结果,例如减少由疾病引起的一种或多种症状 (例如,减少或延缓癌症相关的疼痛、提高患有该疾病的人的生活质量、减少治疗疾病所需的其他药物的剂量),增强另一种药物的作用,例如通过靶向、延缓疾病的进展 (例如无进展生存);延缓明确的临床进展 (例如,癌症相关的疼痛进展,东部肿瘤协作组 (ECOG) 表现状态 (PS) 恶化 (例如,疾病如何影响患者的日常生活能力),和/或开始下一次全身抗癌疗法),和/或延长生存。在癌症或肿瘤的情况下,有效量的药物可能减少癌细胞的数量;减小肿瘤大小;抑制 (即在某种程度上减慢或预期停止) 癌细胞浸润进入周围器官中;抑制 (即在某种程度上减慢并预期停止) 肿瘤转移;在某种程度上抑制肿瘤的生长;以及/或在某种程度上减轻与疾患有关的一种或多种症状。有效量可以一次或多次施用。出于本发明的目的,药物、化合物或药物组合物的有效量为足以直接或间接地进行预防或治疗的量。如在临床背景中所理解的,与另一药物、化合物或药物组合物结合可以达到或不能达到有效量的药物、化合物或药物组合物。因此,可以在施用一种或多种治疗剂的情况下考虑“有效量”,并且如果与一种或多种其他试剂结合可以获得或实现预期结果,则可以考虑给予有效量的单一药剂。

[0097] “免疫原性”是指特定物质引发免疫应答的能力。肿瘤具有免疫原性,并且增强免疫原性有助于通过免疫应答清除肿瘤细胞。增强肿瘤免疫原性的实例包括但不限于用TIGIT和/或抗CD20或抗CD38抗体 (例如,抗TIGIT拮抗剂抗体和/或抗CD20抗体或抗CD38抗

体) 治疗。

[0098] “个体应答”或“应答”可以使用任何表明对受试者有益的终点来评估,包括但不限于,(1)在某种程度上抑制疾病进展(例如癌症的进展,例如血液癌症,例如骨髓瘤(例如MM,例如复发性或难治性Mm)或淋巴瘤(例如NHL,例如复发性或难治性DLBCL或者复发性或难治性FL)),包括减缓和完全停止;(2)肿瘤体积缩小;(3)抑制(即减少、减缓或完全停止)癌细胞向邻近的外周器官和/或组织浸润;(4)抑制(即减少、减缓或完全停止)转移;(5)在一定程度上缓解与疾病或疾患相关的一种或多种症状(例如,癌症,例如血液癌症,例如骨髓瘤(例如Mm,例如复发性或难治性MM)或淋巴瘤(例如NHL,例如复发性或难治性DLBCL或者复发性或难治性FL));(6)增加或延长生存,包括总生存和无进展生存;和/或(9)在治疗后的给定时间点降低死亡率。

[0099] “客观应答”是指可测量的应答,包括完全应答(CR)或部分应答(PR)。在一些方面,“客观应答率(ORR)”是指完全应答(CR)率和部分应答(PR)率之和。对于MM,ORR可定义为具有严格完全应答(sCR)、完全应答(CR)、非常好的部分应答(VGPR)或部分应答(PR)的最佳总体应答的患者比例(参见例如下表2),由国际骨髓瘤工作组统一应答(IMWG)标准定义,公布于Durie et al.Leukemia.20(9):1467-73(2006),Durie et al.Leukemia.29:2416-7(2015),和Kumar et al.Lancet Oncol.17:e328-46(2016),其通过引用整体并入本文。对于NHL,ORR可以定义为连续两次间隔 ≥ 4 周达到CR或PR的患者比例,根据用于恶性淋巴瘤(Lugano)分类的卢加诺应答标准(参见例如下表4),描述于Cheson et al.J.Clin.Oncol.32(27):3059-3067(2014),其通过引用整体并入本文。

[0100] 如本文所用,“客观应答持续时间”(DOR)定义为从首次出现记录的客观应答到疾病进展的时间(例如根据用于MM的IMWG标准(参见例如下表2和3)或根据用于NHL的Lugano分类(参见例如下表4)),或在最后一次剂量治疗后30天内因任何原因死亡,以先发生者为准。

[0101] 术语“生存”是指患者仍然存活,且包括总生存以及无进展生存。

[0102] 如本文所用,“总生存”(OS)是指一组中在特定持续时间后,例如从诊断或治疗之时起1年或5年,存活的受试者的百分比。在一些方面,OS定义为从入组到因任何原因死亡的时间。

[0103] 如本文所用,“无进展生存”(PFS)是指治疗期间和之后的时间长度,期间被治疗疾病(例如癌症,例如血液癌症,例如骨髓瘤(例如,MM,例如、复发或难治性MM)或淋巴瘤(例如NHL,例如复发性或难治性DLBCL或者复发性或难治性FL))没有恶化,即没有进展(例如根据用于MM的IMWG标准)(参见例如下表2和3)或根据用于NHL的Lugano分类(参见例如下表4)。无进展存活可包括患者经历完全应答或部分应答的时间量,以及患者经历稳定疾病的时间量。如技术人员将理解的,如果与类似情况患者对照组的平均或平均无进展生存时间相比,患者经历更长的疾病不进展时间长度,则患者的无进展生存得到改善或增强。

[0104] 如本文所用,“完全应答”或“CR”是指所有癌症征象(例如靶病灶的消失)的消失。这并不总意味着癌症已经治愈。对于MM,根据IMWG标准进一步定义了CR(例如如下表2中所述)。对于NHL,根据Lugano分类进一步定义CR(例如如下表4中所述)。

[0105] 如本文所用,“严格完全应答”或“sCR”是指由IMWG标准定义的完全应答(例如如下表2中所述),加通过免疫组织化学检测骨髓中正常游离轻链(FLC)比率和不存在克隆细胞

(在计数 ≥ 100 个浆细胞后,对于 κ 和 λ 患者, κ/λ 比率 $\leq$ 分别为4:1或 $\geq 1:2$)。

[0106] 如本文所用,“部分应答”或“PR”是指应答于治疗的一个或多个病灶或肿瘤的尺寸的减少或体内癌症程度的减少。对于MM,PR是指血清M蛋白减少至少50%和24小时尿M蛋白减少至少90%或低于200mg/24hr的水平。对于MM,根据IMWG标准进一步定义了PR(例如如下表2中所述)。对于NHL,部分应答是指最多六个靶标可测量淋巴结和结外部位的多发病灶(SPD)的垂直直径的乘积之和至少减少50%;4或5分,与淋巴结和淋巴外部位的基线和残留肿块相比,摄取减少;脾肿大消退超过正常长度至少50%;残余摄取高于正常骨髓,但与基线相比减少;不存在的、正常的或消退(即没有增加)的未测量病灶;和/或不存在新的病灶。对于NHL,根据Lugano分类进一步定义PR(例如如下表4中所述)。

[0107] 如本文所用,“非常好的部分应答”或“VGPR”是指通过免疫固定但不能通过电泳检测到的血清和尿液M蛋白;或血清M蛋白-减少 $\geq 90\%$ 加上尿M蛋白水平 $< 100\text{mg}/24\text{hr}$,如IMGW标准所定义(参见例如下表2)。

[0108] 如本文所用,“最小应答”或“MR”是根据IMGW标准定义的(参见例如下表3),是指血清M蛋白降低 $\geq 25\%$ 但 $\leq 49\%$,并且24-小时尿M蛋白降低50%-89%,此外,如果在基线存在,软组织浆细胞瘤的尺寸(SPD)^c减少25%-49%。

[0109] 如本文所用,“稳定疾病”或“SD”既不指靶标病灶的充分缩小和/或体内癌症程度的降低以符合PR的条件,也不指充分增加以符合PD的条件。对于MM,SD是指不符合根据IMWG标准定义的MR、CR、VGPR、PR或PD标准的应答(例如,如下表2和3中所述)。对于NHL,SD是指(a)最多6个主要的、可测量的淋巴结和结外部位的SPD比基线降低不到50%,但不符合疾病进展的标准,(b)4或5分,在治疗中期或结束时,靶淋巴结/淋巴结肿块和/或结外病灶的氟脱氧葡萄糖(FDG)摄取与基线相比没有显著变化,(c)骨髓与基线相比没有变化,(d)不存在与未测量病灶的进展或器官增大一致的进展,和/或(e)不存在新病灶的形成。NHL的SD根据Lugano分类进一步定义(例如,如下表4中所述)。

[0110] 如本文所用,“进展性疾病”或“PD”是指应答于治疗的一个或多个病灶或肿瘤的尺寸的增加或体内癌症程度的增加。相对于MM,PD是指在以下至少一项中从最低应答值增加至少25%:(a)血清M蛋白,(b)尿M蛋白,(c)受累和未受累的FLC水平之间的差异,(d)与基线状态无关的骨髓浆细胞百分比,(e)新病灶的出现,或(f)循环浆细胞至少增加50%。对于MM,根据IMWG标准进一步定义了PD(例如如下表3中所述)。对于NHL,PD是指以下项中的一种或多种:(a)病灶最长横径(LDi)和垂直径(PPD)进展的叉积,(b)单个靶标淋巴结/淋巴结肿块或结外病灶异常,(c)4或5分,与基线相比摄取强度增加,(d)新的FDG亲合病灶,(e)新的或反复性的脾肿大,(f)先前存在的未测量病灶的新的或明确的进展),(g)先前已解决的病灶再生长,(h)新的淋巴结、结外部位或可归因于淋巴瘤的任何尺寸的可评估疾病(例如,与淋巴瘤一致的新的FDG亲合病灶),以及(i)新的或反复性的FDG亲合病灶或新的或反复性的骨髓受累。对于NHL,根据Lugano分类进一步定义PD(例如如下表4中所述)。

[0111] 如本文所用,“临床复发”是指与潜在的克隆性浆细胞增殖性病患相关的疾病和/或终末器官功能障碍增加的直接迹象。对于MM,临床复发根据IMWG标准定义(参见例如下表3),包括以下一项或多项:(a)新软组织浆细胞瘤或骨病灶的发展,(b)现有的浆细胞瘤或骨病灶的尺寸的明确增加定义为50%(和 $\geq 1\text{cm}$)增加,通过可测量病灶的交叉直径的乘积之和连续测量,(c)高钙血症 $> 11\text{mg}/\text{dL}$ (2.65mmol/L), (d)血红蛋白降低 $\geq 2\text{g}/\text{dL}$ (1.25mmol/L),

与疗法或其他非骨髓瘤相关病症无关, (e) 从治疗开始血清肌酐升高2mg/dL或更多 (177 μ mol/L或更多) 并归因于骨髓瘤, 和/或 (f) 与血清副蛋白相关的高粘滞症。

[0112] 如本文所用, 病患或疾病的“延缓进展”是指推迟、阻碍、减缓、延迟、稳定和/或推迟疾病或病患 (例如癌症, 例如血液癌症, 例如骨髓瘤 (例如MM, 例如复发性或难治性Mm) 或淋巴瘤 (例如NHL, 例如复发性或难治性DLBCL或者复发性或难治性FL)) 的发展。这种延迟可以具有不同的时间长度, 这取决于病史和/或待治疗的受试者。对于本领域技术人员显而易见的是, 充分或显著延迟实际上可以涵盖预防, 因为受试者不会罹患该疾病。例如, 在晚期癌症中, 中枢神经系统 (CNS) 转移的发展可能会延缓。

[0113] 如本文所用, 术语“减少或抑制癌症复发”是指减少或抑制肿瘤或癌症复发或肿瘤或癌症进展。

[0114] “减少或抑制”是指引起整体降低20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或更多的能力。减小或抑制可以指被治疗的疾患 (例如癌症, 例如血液癌症, 例如骨髓瘤 (例如MM, 例如复发性或难治性Mm) 或淋巴瘤 (例如NHL, 例如复发性或难治性DLBCL或者复发性或难治性FL)) 的症状、转移的存在或尺寸、或原发性肿瘤的尺寸。

[0115] “延长生存”是指相对于未治疗的患者 (例如, 相对于未用药物治疗的患者), 或相对于不以指定水平表达生物标志物的患者和/或相对于使用批注的抗肿瘤剂治疗的患者, 增加了治疗患者的总生存或无进展生存。客观应答是指可测量的应答, 包括严格完全应答 (sCR)、完全应答 (CR)、非常好的部分应答 (VGPR)、部分应答 (PR) 和最小应答 (MR)。

[0116] 术语“检测” (detecting, detection) 在本文中以最广泛的意义使用以包括靶标分子的定性和定量测量。检测包括仅鉴定样品中靶分子的存在以及确定靶分子在样品中是否以可检测的水平存在。检测可以是直接的或间接的。

[0117] 如本发明使用的“生物标志物”是指一种可在样品中检测到的指示物, 例如预测性的、诊断性的和/或预后性的。生物标志物可用作疾病或病患 (例如癌症, 例如血液癌症, 例如骨髓瘤 (例如MM, 例如复发性或难治性MM) 或淋巴瘤 (例如NHL, 例如复发性或难治性DLBCL或者复发性或难治性FL)) 的具体亚型的指示物, 其特征在于某些分子、病理学、组织学和/或临床特征。在一些方面, 生物标志物为基因。生物标志物包括但不限于多肽、多核苷酸 (例如DNA和/或RNA)、多核苷酸拷贝数改变 (例如, DNA拷贝数)、多肽和多核苷酸修饰 (例如, 翻译后修饰)、碳水化合物和/或基于糖脂的分子标志物。

[0118] 术语“抗体”包括单克隆抗体 (包括具有免疫球蛋白Fc区的全长抗体)、具有多表位特异性的抗体组合物、多特异性抗体 (例如双特异性抗体)、双体抗体和单链分子, 以及抗体片段, 包括抗原结合片段, 例如Fab、F(ab')₂和Fv。术语“免疫球蛋白” (Ig) 在本文中与抗体可互换使用。

[0119] 基本的4链抗体单位是由两条相同的轻 (L) 链和两条相同的重 (H) 链组成的异四聚体糖蛋白。IgM抗体由5个基本异源四聚体单元以及称为J链的额外多肽组成, 并包含10个抗原结合位点, 而IgA抗体包含2-5个基本4链单元, 可联合J链聚合形成多价装配物。在IgG情况下, 4链单元通常为约150,000道尔顿。每条L链通过一个共价二硫键连接至H链, 而两条H链则根据H链的同种型通过一个或多个二硫键相互连接。每条H链和L链还具有规则间隔的链内二硫键。每条H链在N末端具有可变结构域 (V_H), 后接三个恒定结构域 (C_H) (对于每条 α 链和 γ 链) 和四个C_H结构域 (对于 μ 和 ϵ 同种型)。每条L链在N末端具有可变结构域 (V_L), 并且另

一端具有恒定结构域。 V_L 与 V_H 对齐, C_L 与重链的第一恒定结构域(C_{H1})对齐。据信特定的氨基酸残基在轻链和重链可变结构域之间形成界面。 V_H 和 V_L 的配对形成单个抗原结合位点。有关不同类别抗体的结构和特性,参见例如Basic and Clinical Immunology,第8版,Daniel P.Stites,Abba I.Terr和Tristram G.Parslow(主编),Appleton&Lange,Norwalk,CT,1994年,第71页和第6章。来源于任何脊椎动物的L链基于其恒定结构域的氨基酸序列,可以配属为两种明显不同的类型中的一种,这两种类型分别称为卡帕(κ)和兰姆达(λ)。免疫球蛋白基于其重链恒定结构域(CH)的氨基酸序列,可以配属为不同的类别或同种型。存在以下五类免疫球蛋白:IgA、IgD、IgE、IgG和IgM具有分别称为 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 和 μ 的重链。 γ 和 α 类别基于CH序列和功能的相对较小的差异进一步分为亚类,例如,人类表达以下亚类:IgG1、IgG2A、IgG2B、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2。

[0120] 如本文所用的术语“高变区”或“HVR”是指抗体可变结构域中在序列上高变的各个区域(互补决定区或CDR)。通常,抗体包含六个CDR;三个在 V_H 中(CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3),并且三个在 V_L 中的(CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3)。本文中的示例性CDR包括:

[0121] (a) 在氨基酸残基26-32(L1)、50-52(L2)、91-96(L3)、26-32(H1)、53-55(H2)和96-101(H3)处存在的CDR(Chothia和Lesk,J.Mol.Biol.196:901-917,1987);

[0122] (b) 在氨基酸残基24-34(L1)、50-56(L2)、89-97(L3)、31-35b(H1)、50-65(H2)和95-102(H3)处存在的CDR(Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版,Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,MD(1991));

[0123] 和

[0124] (c) 在氨基酸残基27c-36(L1)、46-55(L2)、89-96(L3)、30-35b(H1)、47-58(H2)和93-101(H3)处存在的抗原接触点(MacCallum等人,J.Mol.Biol.262:732-745,1996)。

[0125] 除非另外指明,否则可变结构域中的HVR残基和其他残基(例如,FR残基)在本文中根据Kabat等人,出处同上编号。

[0126] 表达“Kabat所述的可变结构域残基编号”或“Kabat所述的氨基酸位置编号”及其变型是指在上述Kabat et al的文献中的用于抗体编译的重链可变结构域或轻链可变结构域的编号系统。使用该编号系统,实际线性氨基酸序列可能包含较少或附加的氨基酸,其对应于可变结构域的FR或HVR的缩短或插入。例如,重链可变结构域可在H2的残基52之后包括单个氨基酸插入(根据Kabat编号的残基52a)以及重链FR残基82之后的插入残基(例如,根据Kabat编号的残基82a、82b和82c等)。可通过将抗体序列与“标准”Kabat编号序列的同源性区域进行比对来确定给定抗体的残基的Kabat编号。

[0127] 术语“可变”是指可变结构域的某些片段在抗体的序列之间差异很大。V结构域介导抗原结合并且定义特定抗体对其特定抗原的特异性。但是,可变性在可变结构域的整体跨度之间并非均匀分布。而是,它集中在轻链和重链可变结构域中的三个称为高变区(HVR)的区段中。可变结构域中保守性更高的部分称为框架区(FR)。天然重链和轻链的可变结构域各自包含四个FR区,其主要采用 β 折叠结构,由三个HVR连接,这三个HVR形成连接 β 折叠结构的环并且在一些情况下形成 β 折叠结构的一部分。每条链中的HVR通过FR区紧密保持在一起,并且与另一条链中的HVR一起,有助于抗体的抗原结合位点的形成(参见Kabat et al., Sequences of Immunological Interest,第五版,National Institute of Health,

Bethesda, MD (1991))。恒定结构域不直接参与抗体与抗原的结合,但显示出多种效应子功能,诸如抗体参与抗体依赖性细胞毒性作用。

[0128] 抗体的“可变区”或“可变结构域”是指抗体的重链或轻链的氨基末端结构域。重链和轻链的可变结构域可分别称为“VH”和“VL”。这些结构域通常是抗体中变化最大的部分(相对于同一类别的其他抗体)并包含抗原结合位点。

[0129] “框架”或“FR”是指除高变区(HVR)残基之外的可变结构域残基。可变结构域的FR通常由以下四个FR结构域组成:FR1、FR2、FR3和FR4。因此,HVR和FR序列通常在VH(或VL)中以如下序列出现:FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4。

[0130] 术语“全长抗体”、“完整抗体”和“全抗体”可互换使用,是指其基本上完整形式的抗体而不是抗体片段。具体而言,完整抗体包括具有包括Fc区的重链和轻链的那些。恒定结构域可为天然序列恒定结构域(例如,人天然序列恒定结构域)或其氨基酸序列变体。在一些情况下,完整抗体可能具有一种或多种效应子功能。

[0131] “抗体片段”包含完整抗体的一部分,优选地包含完整抗体的抗原结合和/或可变区。抗体片段的实例包括Fab、Fab'、F(ab')₂和Fv片段;双体抗体;线性抗体(参见美国专利5,641,870,实例2;Zapata et al., Protein Eng. 8(10):1057-1062[1995]);单链抗体分子以及由抗体片段形成的多特异性抗体。木瓜蛋白酶消化抗体产生两个相同抗原结合片段(称为“Fab”片段)以及一个残留的“Fc”片段(其名称反映其容易结晶的能力)。Fab片段由完整L链以及H链的可变区结构域(V_H)和一条重链的第一恒定结构域(C_{H1})组成。每个Fab片段在抗原结合方面为单价,即,它具有单个抗原结合位点。胃蛋白酶处理抗体产生单个大的F(ab')₂片段,其大致对应于具有不同抗原结合活性并且仍能够交联抗原的两个通过二硫键连接的Fab片段。Fab'片段与Fab片段的不同之处在于Fab'片段在C_{H1}结构域的羧基末端添加了一些额外残基,这些残基包括来自抗体铰链区的一个或多个半胱氨酸。Fab'-SH是本文中关于其中恒定结构域的半胱氨酸残基带有游离硫醇基的Fab'的命名。F(ab')₂抗体片段最初是作为在其间具有铰链半胱氨酸的成对Fab'片段而产生的。抗体片段的其他化学偶合也是已知的。

[0132] Fc片段包含通过二硫键连接在一起的两条H链的羧基末端部分。抗体的效应子功能由Fc区域中的序列决定,该区域也是由某些类型的细胞上存在的Fc受体(FcR)识别的。

[0133] 本发明抗体的“功能片段”包含完整抗体的一部分,通常包括完整抗体的抗原结合区或可变区或者保留或具有修饰的FcR结合能力的抗体的Fc区。抗体片段的实例包括线性抗体;单链抗体分子和由抗体片段形成的多特异性抗体。

[0134] “Fv”是包含完整的抗原识别和结合位点的最小抗体片段。该片段由一个重链可变区结构域和一个轻链可变区结构域紧密、非共价缔合的二聚体组成。由这两个结构域的折叠产生六个高变环(H链和L链各产生3个环),这些环贡献氨基酸残基以实现抗原结合,并且时抗体具有抗原结合特异性。但是,即使单个可变结构域(或仅包含三个对抗原具有特异性的HVR的Fv的一半)也具有识别和结合抗原的能力,尽管其亲和力低于完整结合位点。

[0135] “单链Fv”也缩写为“sFv”或“scFv”,是包含连接至单个多肽链中的V_H和V_L抗体结构域的抗体片段。优选地,sFv多肽在V_H和V_L结构域之间进一步包含多肽连接基,使sFv形成所需的抗原结合结构。有关sFv的综述,参见Pluckthun的The Pharmacology of Monoclonal Antibodies,第113卷,Rosenburg和Moore主编,Springer-Verlag,New York,第269-315页

(1994)。

[0136] 本文的术语“Fc区”用于定义免疫球蛋白重链的C末端区域,该C末端区域包括天然序列Fc区和变体Fc区。尽管免疫球蛋白重链Fc区的边界可能变化,但是人IgG重链Fc区通常被定义为从位置Cys226处的氨基酸残基或从Pro230延伸至该重链的羧基末端。Fc区的C末端赖氨酸(根据EU编号系统的残基447)可在例如抗体的生产或纯化过程中或通过重组设计编码抗体重链的核酸而去除。因此,完整抗体的组合物可包括去除所有K447残基的抗体群体、未去除K447残基的抗体群体以及具有含和不含K447残基的抗体混合物的抗体群体。用于本发明抗体的合适的天然序列Fc区包括人IgG1、IgG2(IgG2A、IgG2B)、IgG3和IgG4。除非本文另外规定,否则Fc区或恒定区中氨基酸残基的编号是根据EU编号系统,EU编号系统也称为EU索引,如在Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版,Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,MD,1991中所述。

[0137] 术语双体抗体是指通过构建sFv片段(参见前段)而制得的小抗体片段,其中在 V_H 和 V_L 结构域之间具有短连接基(约5-10个残基),由此实现了V结构域的链间配对而非链内配对,得到二价片段,即具有两个抗原结合位点的片段。双特异性双体抗体是两个“交叉”sFv片段的异二聚体,其中两种抗体的 V_H 和 V_L 结构域位于不同的多肽链上。双体抗体更详细地描述于例如EP 404,097;WO 93/11161;Hollinger et al.,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:6444-6448(1993)。

[0138] 本文中的单克隆抗体具体地包括“嵌合”抗体(免疫球蛋白),其中重链和/或轻链的一部分与来自特定物种或属于特定抗体类别或亚类的抗体中的相应序列相同或同源,而一条或多条链的其余部分与来自另一物种或属于另一抗体类别或亚类的抗体中的相应序列以及这些抗体的片段相同或同源,只要它们表现出所需的生物学活性即可(美国专利号4,816,567;Morrison et al.,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,81:6851-6855(1984))。本文目的嵌合抗体包括PRIMATIZED[®]抗体,其中抗体的抗原结合区来源于通过例如用目标抗原免疫猕猴而产生的抗体。如本文所用,“人源化抗体”用作“嵌合抗体”的子集。

[0139] 抗体的“类别”是指抗体的重链所具有的恒定结构域或恒定区的类型。存在五大类抗体:IgA、IgD、IgE、IgG和IgM,并且它们中的一些可以进一步分为亚类(同种型),例如IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgA₁,以及IgA₂。对应于不同类别的免疫球蛋白的重链恒定结构域分别称为 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 和 μ 。

[0140] “亲和力”是指分子(例如,抗体)的单个结合位点与其结合配偶体(例如抗原,例如TIGIT或PD-L1)之间的非共价相互作用的总和的强度。除非另有说明,否则如本文所用,“结合亲和力”是指内在结合亲和力,其反映了结合对的成员(例如,抗体和抗原)之间的1:1相互作用。分子X对其配偶体Y的亲和力一般可由解离常数(K_D)表示。亲和力可以通过本领域已知的常规方法(包括本文所述的那些方法)测量。下文描述用于测量结合亲和力的具体的说明性和示例性方面。

[0141] “Fc受体”或“FcR”是指与抗体的Fc区结合的受体。优选的FcR为天然序列人FcR。此外,优选的FcR是结合IgG抗体(γ 受体)并包括Fc γ RI、Fc γ RII和Fc γ RIII亚类的受体,包括这些受体的等位变体和替代地剪接形式,Fc γ RII受体包括Fc γ RIIA(“激活受体”)和Fc γ RIIB(“抑制性受体”),它们具有相似的氨基酸序列,主要区别在于其细胞质结构域。活化

受体Fc γ RIIA在其胞质结构域中包含基于免疫受体酪氨酸的活化基序(ITAM)。抑制受体Fc γ RIIIB在其胞质结构域中包含基于免疫受体酪氨酸的抑制基序(ITIM)。(参见M. Daëron, *Annu.Rev.Immunol.* 15:203-234 (1997) FcR综述于Ravetch和Kinet, *Annu.Rev.Immunol.* 9:457-92 (1991); Capel et al., *Immunomethods* 4:25-34 (1994); 和de Haas et al., *J.Lab.Clin.Med.* 126:330-41 (1995)。本文中的术语“FcR”涵盖其他FcR,其中包括有待将来鉴定的那些。

[0142] “人抗体”是具有对应于由人产生的抗体的氨基酸序列和/或使用本文所公开的用于制备人抗体的任何技术制得的抗体。人抗体的该定义特别地排除了包含非人抗原结合残基的人源化抗体。可以使用本领域已知的各种技术产生人抗体,包括噬菌体展示文库。Hoogenboom和Winter, *J.Mol.Biol.*, 227:381 (1991); Marks等人, *J.Mol.Biol.*, 222:581 (1991)。还可用于制备人类单克隆抗体的方法如Cole等人, *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R.Liss, p.77 (1985); Boerner等人, *J.Immunol.*, 147 (1):86-95 (1991)所述。另参见van Dijk和van de Winkel, *Curr.Opin.Pharmacol.*, 5:368-74 (2001)。可以通过向转基因动物施用抗原来制备人抗体,该转基因动物已经被修饰以对抗原攻击产生应答而产生此类抗体,但其内源性基因座已失效,例如,免疫异种小鼠(参见,例如,关于XENOMOUSE™技术的美国专利号6,075,181和6,150,584)。另参见例如关于通过人B细胞杂交瘤技术产生的人抗体的Li et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*, 103:3557-3562 (2006)。

[0143] “人源化”形式的非人类(例如,鼠)抗体为包含来源于非人免疫球蛋白的最小序列的嵌合抗体。在一方面,人源化抗体是人免疫球蛋白(受体抗体),其中来自受体HVR(如后文定义)的残基被来自非人类物种(供体抗体)例如小鼠、大鼠、兔或具有所需特异性、亲和力和/或能力的非人类灵长类动物的HVR的残基替换。在一些方面,人免疫球蛋白的框架(FR)残基被相应的非人类残基替换。此外,人源化抗体可包含受体抗体或供体抗体中不存在的残基。可以进行这些修饰以进一步改善抗体性能,例如结合亲和力。一般而言,人源化抗体将包含基本上所有的至少一个,通常为两个可变结构域,其中所有或基本上所有的高变环对应于非人免疫球蛋白序列的那些,以及所有或基本上所有的FR区是人免疫球蛋白序列的那些,尽管FR区可以包括一个或多个单独的FR残基置换,以提高抗体性能,例如结合亲和力、异构化、免疫原性等。FR中这些氨基酸取代的数量是通常在H链中不超过6个,在L链中不超过3个。人源化抗体还将任选地包含免疫球蛋白恒定区(Fc)的至少一部分,该免疫球蛋白通常为人类免疫球蛋白。更多详情参见例如, Jones et al., *Nature* 321:522-525 (1986); Riechmann et al., *Nature* 332:323-329 (1988); 和Presta, *Curr.Op.Struct.Biol.* 2:593-596 (1992)。另见,例如, Vaswani和Hamilton, *Ann.Allergy,Asthma&Immunol.* 1:105-115 (1998); Harris, *Biochem.Soc.Transactions* 23:1035-1038 (1995); Hurle and Gross, *Curr.Op.Biotech.* 5:428-433 (1994); 和美国专利号6,982,321和7,087,409。

[0144] 当用于描述本文公开的各种抗体时,术语“分离的抗体”是指已经从表达它的细胞或细胞培养物中鉴定和分离和/或回收的抗体。其自然环境的污染物组分是通常会干扰对于多肽的诊断或治疗用途的材料,并且可以包括酶、激素和其他蛋白或非蛋白溶质。在一些方面,通过例如电泳(例如, SDS-PAGE、等电聚焦(isoelectric focusing, IEF)、毛细管电泳)或色谱(例如,离子交换或反相HPLC)确定的,将抗体纯化至大于95%或99%的纯度。关于评定抗体纯度的方法的综述,请参见例如Flatman et al., *J.Chromatogr.B* 848:79-87

(2007)。在优选的方面,抗体将被纯化到(1)通过使用旋转杯测序仪足以获得N-末端或内部氨基酸序列的至少15个残基的程度,或被纯化到(2)通过SDS-PAGE在非还原或还原条件使用考马斯蓝或最好是银染测定为均质。经分离的抗体包括重组细胞内的原位抗体,因为不会存在多肽天然环境的至少一种成分。然而,通常,分离的多肽将通过至少一个纯化步骤进行制备。

[0145] 本文所使用的术语“单克隆抗体”是指从基本上同质的抗体群中获得的抗体,例如,除了可能存在的少量天然存在的突变和/或翻译后修饰(例如异聚化、酰胺化),该抗体群包含的单个抗体是相同的。单克隆抗体对单个抗原位点具有高特异性。与通常包括针对不同决定簇(表位)的不同抗体的多克隆抗体制剂相反,每种单克隆抗体针对抗原上的单一决定簇。除特异性以外,单克隆抗体的优势在于它们是由杂交瘤培养物合成的,不受其他免疫球蛋白的污染。修饰语“单克隆”表示抗体的特征是从基本上同质的抗体群体获得的,并且不应解释为需要通过任何特定方法产生抗体。例如,根据本发明使用的单克隆抗体可以通过多种技术制备,包括例如杂交瘤方法(例如,Kohler和Milstein., *Nature*, 256:495-97 (1975); Hongo et al., *Hybridoma*, 14(3):253-260 (1995), Harlow et al., *Antibodies: A Laboratory Manual*, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd版1988); Hammerling等人, *Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas* 563-681 (Elsevier, N.Y., 1981))、重组DNA方法(参见,例如,美国专利号4,816,567)、噬菌体展示技术(参见,例如,Clackson等人, *Nature*, 352:624-628 (1991); Marks等人, *J. Mol. Biol.* 222:581-597 (1992); Sidhu等人, *J. Mol. Biol.* 338(2):299-310 (2004); Lee等人, *J. Mol. Biol.* 340(5):1073-1093 (2004); Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34):12467-12472 (2004); 和Lee等人, *J. Immunol. Methods* 284(1-2):119-132 (2004))和在动物中产生具有编码人免疫球蛋白序列的人免疫球蛋白基因座或基因的部分或全部的人抗体或类人抗体的技术(参见,例如,WO 1998/24893; WO 1996/34096; WO 1996/33735; WO 1991/10741; Jakobovits等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:2551 (1993); Jakobovits等人, *Nature* 362:255-258 (1993); Bruggemann等人, *Year in Immunol.* 7:33 (1993); 美国专利号5,545,807、5,545,806、5,569,825、5,625,126、5,633,425和5,661,016; Marks等人, *Bio/Technology* 10:779-783 (1992); Lonberg等人, *Nature* 368:856-859 (1994); Morrison, *Nature* 368:812-813 (1994); Fishwild等人, *Nature Biotechnol.* 14:845-851 (1996); Neuberger, *Nature Biotechnol.* 14:826 (1996) 以及Lonberg和Huszar, *Intern. Rev. Immunol.* 13:65-93 (1995))。

[0146] 如本文所用,术语“结合”、“特异性结合”或“具有特异性”是指可测量和可再现的相互作用,诸如靶与抗体之间的结合,在分子(包括生物分子)的异质群体的存在下,其确定靶的存在。例如,与靶标(其可以是表位)特异性结合的抗体是与其结合其他靶标相比具有更大亲和力、亲合力、更容易和/或持续时间更长的结合该靶标的抗体。在一个方面,抗体与无关靶标的结合程度为该抗体与靶标结合的小于约10%,例如,通过放射免疫分析(RIA)所测量。在一些方面,与靶标特异性结合的抗体的解离常数(K_D)为 $\leq 1\mu\text{M}$ 、 $\leq 100\text{nM}$ 、 $\leq 10\text{nM}$ 、 $\leq 1\text{nM}$ 或 $\leq 0.1\text{nM}$ 。在某些方面,抗体与蛋白上的表位特异性地结合,该表位在不同物类的蛋白之间具有保守性。在另一方面,特异性结合可以包括但不要求排他结合。如本文所用的术语可以通过例如具有与靶标的如下解离常数的分子来展示, K_D 为 10^{-4}M 或更低、替代地 10^{-5}M 或

更低、替代地 10^{-6} M或更低、替代地 10^{-7} M或更低、替代地 10^{-8} M或更低、替代地 10^{-9} M或更低、替代地 10^{-10} M或更低、替代地 10^{-11} M或更低、替代地 10^{-12} M或更低；或者 K_D 范围为 10^{-4} M至 10^{-6} M或者 10^{-6} M至 10^{-10} M或者 10^{-7} M至 10^{-9} M。如技术人员所理解的，亲和力和 K_D 值是负相关的。对抗原的高亲和力是通过低 K_D 值来衡量的。在一个方面，术语“特异性结合”是指分子结合到具体多肽或具体多肽上的表位而基本上不结合到任何其他多肽或多肽表位的结合。

[0147] 相对于参照多肽序列的“氨基酸序列同一性百分比(%)”被定义为在比对候选序列与参考多肽序列并引入空位(如果必要的话)以实现最大的序列同一性百分比之后,并且在不考虑将任何保守取代作为序列同一性的组成部分的情况下,候选序列中的氨基酸残基与参考多肽序列中的氨基酸残基相同的百分比。用于确定氨基酸序列同一性百分比的比对可以以本领域技术范围内的各种方式实现,某方面使用可公开获得的计算机软件,诸如BLAST、BLAST-2、ALIGN或Megalign (DNASTAR) 软件。本领域技术人员可以确定用于比对序列的适当参数,包括在所比较的序列的全长上实现最大比对所需的任何算法。然而,为了本文的目的,使用序列比较计算机程序ALIGN-2来生成氨基酸序列同一性%的值。ALIGN-2序列比较计算机程序由基因泰克公司(Genentech, Inc.)编写,并且源代码已经与用户文档一起提交到U.S. Copyright Office, Washington D.C., 20559,在那里以美国版权登记号TXU510087注册。ALIGN-2程序可从基因泰克公司(Genentech, Inc.), South San Francisco, California公开获得,或者可以从所述源代码编译。ALIGN-2程序应经编译以在UNIX操作系统上使用,所述UNIX操作系统包括数字UNIX V4.0D。所有序列比较参数均由ALIGN-2程序设置并且不变。

[0148] 在采用ALIGN-2进行氨基酸序列比较的情况下,给定氨基酸序列A与给定氨基酸序列B的氨基酸序列同一性%(其可以替代地表达为给定氨基酸序列A具有或包含与给定氨基酸序列B的某一氨基酸序列同一性%)计算如下:

[0149] $100 \times \text{分数} X/Y$

[0150] 其中X是由序列比对程序ALIGN-2在该程序对A和B的比对中评分为相同匹配的氨基酸残基的数目,而其中Y是B中氨基酸残基的总数。应当理解,在氨基酸序列A的长度不等于氨基酸序列B的长度的情况下,A与B的氨基酸序列同一性%将不等于B与A的氨基酸序列同一性%。除非另外特别指明,否则本文所使用的所有氨基酸序列同一性%的值是如前一段中所述使用ALIGN-2计算机程序获得的。

[0151] 如本文所用,“受试者”或“个体”是指哺乳动物,包括但不限于人类或非人类哺乳动物,例如牛、马、犬、绵羊或猫。在一些方面,受试者为人。患者也是本文的受试者。

[0152] 如本文所用,术语“样品”是指获自或衍生自目的受试者和/或个体的组合物,其包含例如待基于物理、生化、化学和/或生理特征进行表征和/或鉴定的细胞和/或其他分子实体。例如,短语“肿瘤样品”、“疾病样品”及其变型是指从目的受试者获得的任何样品,其预期或已知包含待表征的细胞和/或分子实体。在一些方面,样品是肿瘤组织样品(例如,肿瘤活检,例如淋巴结活检(例如,淋巴液))、骨髓样品(例如,骨髓抽吸物)或血液样品(例如,全血样品、血清样品或血浆样品)。其它样品包括但不限于原代或培养的细胞或细胞系、细胞上清液、细胞裂解液、血小板、玻璃体液、滑液、卵泡液、精液、羊水、乳汁、血液来源的细胞、尿液、脑脊液、唾液、痰、眼泪、汗液、粘液、粪便、肿瘤溶解产物和组织培养基、组织提取物诸如均质化的组织、细胞提取物以及它们的组合。

[0153] 除非另外指明,否则如本文所用的术语“蛋白质”是指来自任何脊椎动物来源的任何天然蛋白质,该脊椎动物来源包括哺乳动物诸如灵长类动物(例如,人)和啮齿动物(例如,小鼠和大鼠)。该术语包括“全长”的未加工蛋白,以及通过细胞中加工产生的任何形式的蛋白。该术语还涵盖天然存在的蛋白变体,例如剪接变体或等位基因变体。

[0154] 本文可互换使用的“多核苷酸”或“核酸”是指任何长度的核苷酸的聚合物,并且包括DNA和RNA。核苷酸可以是脱氧核糖核苷酸、核糖核苷酸、修饰的核苷酸或碱基,和/或其类似物,或可以通过DNA或RNA聚合酶或通过合成反应纳入聚合物中的任何底物。因此,某方面,本文所定义的多核苷酸包括但不限于:单链和双链DNA;包含单链和双链区域的DNA;单链和双链RNA;包含单链和双链区域的RNA;以及包含DNA和RNA(其可以是单链的,或更通常为双链的,或包含单链和双链区域)的杂交分子。另外,本文所用的术语“多核苷酸”是指包含RNA或DNA或RNA和DNA两者的三链区域。此类区域中的链可来自相同的分子或来自不同的分子。区域可包含分子中的一个或多个的全部,但通常仅包含分子的一部分的一个区域。具有三螺旋区的分子之一通常为寡核苷酸。术语“多核苷酸”和“核酸”具体包括mRNA和cDNA。

[0155] 多核苷酸可以包含修饰的核苷酸,诸如甲基化的核苷酸及其类似物。如果存在的话,可以在聚合物组装之前或之后对核苷酸结构进行修饰。核苷酸的序列可以被非核苷酸成分中断。多核苷酸可在合成后进一步修饰,例如通过与标记缀合。其他类型的修饰包括,例如,“帽”、一个或多个天然出现的核苷酸被取代为类似物、核苷酸间修饰例如那些具有不带电连接的(例如,磷酸甲酯、磷酸三酯、磷酰胺酯(phosphoamidate)、氨基甲酸酯等)和具有带电连接的(例如,硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯等)、那些含有悬垂部分(pendant moiety)的例如蛋白质(例如,核酸酶、毒素、抗体、信号肽、聚-L-赖氨酸等)、那些具有嵌入剂的(例如,吡啶、补骨脂素等)、那些含有螯合剂的(例如,金属、放射性金属、硼、氧化性金属等)、那些含有烷基化剂的、那些具有经修饰的连接(例如, α 端基异构核酸(alpha anomeric nucleic acid))以及未经修饰形式的多核苷酸。此外,糖中通常存在的任何羟基基团可以被(例如,磷酸酯基团、磷酸基团)替换,受标准保护基团保护,或者被活化以制备与另外的核苷酸的另外的连接,或者可以与固体或半固体支持物缀合。5'和3'末端的OH可被磷酸化或被1-20个碳原子的胺或有机封端基团部分取代。其他羟基也可以被衍生为标准保护基团。多核苷酸还可以包含本领域通常已知的核糖或脱氧核糖的类似形式,包括例如2'-O-甲基-、2'-O-烯丙基-、2'-氟-或2'-叠氮核糖;碳环糖类似物; α -端基异构糖;差向异构糖,诸如阿拉伯糖、木糖或来苏糖;吡喃糖;呋喃糖;景天庚酮糖(sedoheptulose);无环类似物和无碱基核苷类似物诸如甲基核糖核苷。一个或多个磷酸二酯键可以被可替代的连接基团替换。这些替代的连接基团包括但不限于,其中磷酸盐被P(O)S(“硫代酸酯”)、P(S)S(“二硫代酸酯”)、“(O)NR₂(“酰胺酸酯”)、P(O)R、P(O)OR'、CO或CH₂(“甲缩醛”)替换的方面,其中每个R或R'独立地为H或经取代或未取代的烷基(1-20C),任选地包含醚(-O-)连接、芳基、烯基、环烷基、环烯基或芳烷基(araldyl)。并非多核苷酸中的所有连接都需要相同。先前的描述适用于本文所指的所有多核苷酸,包括RNA和DNA。

[0156] 如本文所用,“载体”包括药用载体、赋形剂或稳定剂,这些载体在所采用的剂量和浓度下对暴露于其中的细胞或哺乳动物无毒。生理学上可接受的载体通常是pH缓冲水溶液。生理学上可接受的载体的实例包括:缓冲剂,诸如磷酸盐、柠檬酸盐及其他有机酸;抗氧化剂,包括抗坏血酸;低分子量(少于约10个残基)多肽;蛋白质,诸如血清白蛋白、明胶或免

疫球蛋白；亲水性聚合物，诸如聚乙烯吡咯烷酮；氨基酸，诸如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、精氨酸或赖氨酸；单糖、二糖及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合剂，诸如EDTA；糖醇，诸如甘露醇或山梨糖醇；成盐抗衡离子，诸如钠；和/或非离子型表面活性剂，诸如TWEEN™、聚乙二醇(PEG)和PLURONICS™。

[0157] 短语“药用的”表示物质或组合物必须与包含制剂的其他成分和/或用以治疗的哺乳动物在化学和/或毒理学上相容。

[0158] 术语“药物制剂”是指处于允许包含在其中的活性成分的生物活性有效的形式，并且不含对于将被施用制剂的受试者具有不可接受的毒性的另外组分的制剂。

[0159] “制品”是任何制品(例如，包装或容器)或试剂盒，其包含至少一种试剂，例如用于治疗疾病或病患(例如癌症，例如血液癌症，例如骨髓瘤(例如MM，例如复发性或难治性Mm)或淋巴瘤(例如NHL，例如复发性或难治性DLBCL或者复发性或难治性FL))的药物，以及包装插页。在某些方面，制品或试剂盒作为用于执行本文所述方法的单元来推销、分发或贩售。

[0160] “包装插页”是指通常包含在药物商业包装中的说明，其包含通常包含在药物商业包装中的有关适应症的信息(含有适应症、用法、剂量、给药方式、禁忌症、与包装产品联用的其他药物)和/或有关使用此类药物的警告。

[0161] III. 治疗方法和用途

[0162] 本文提供用于治疗受试者的癌症(例如血液癌症，例如骨髓瘤(例如多发性骨髓瘤(MM)，例如复发性或难治性MM)或淋巴瘤(例如非霍奇金淋巴瘤(NHL)，例如复发性或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)或者复发性或难治性FL))的方法和用途，包括向受试者施用一个或多个给药周期的有效量的抗TIGIT拮抗剂抗体和抗CD20或抗CD38抗体。

[0163] 给药方案和施用

[0164] 本文所述的本发明的治疗方法和用途，一方面包括在包括至少九个给药周期的给药方案中向患有癌症(例如血液癌症，例如骨髓瘤(例如多发性骨髓瘤(MM)，例如复发或难治性MM))的受试者施用有效量的抗TIGIT拮抗剂抗体(例如，本文所述的抗TIGIT拮抗剂抗体，例如替瑞利尤单抗)和抗CD38抗体(例如达雷妥尤单抗)，其中(a)抗TIGIT拮抗剂抗体每三周施用一次；和(b)抗CD38抗体在给药周期1-3中的各周期每周施用一次，在给药周期4-8中的各周期每三周施用一次，从给药周期9开始每四周施用一次，从而治疗受试者。

[0165] 在一些方面，抗TIGIT拮抗剂抗体(例如，本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体，例如替瑞利尤单抗)的有效量是固定剂量每三周约30mg至约1200mg(例如约30mg至约1100mg，例如约60mg至约1000mg，例如约100mg至约900mg，例如约200mg至约800mg，例如约300mg至约800mg，例如约400mg至约800mg，例如约400mg至约750mg，例如约450mg至约750mg，例如约500mg至约700mg，例如约550mg至约650mg，例如600mg±10mg，例如600±6mg，例如600±5mg，例如600±3mg，例如600±1mg，例如600±0.5mg，例如600mg)。在一些方面，抗TIGIT拮抗剂抗体(例如，本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体，例如替瑞利尤单抗)的有效量是固定剂量每三周约30mg至约600mg(例如约50mg至约600mg，例如约60mg至约600mg，例如约100mg至约600mg，例如约200mg至约600mg，例如约200mg至约550mg，例如约250mg至约500mg，例如约300mg至约450mg，例如约350mg至约400mg，例如约375mg)。在一些方面，抗TIGIT拮抗剂抗体(例如，本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体，例如替瑞利尤单抗)的有效量是每三周约600mg的固定剂量。在一些方面，抗TIGIT拮抗剂抗体(例如，本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体，例如替

瑞利尤单抗)的有效量是600mg的固定剂量。

[0166] 在一些方面,抗CD38抗体(例如达雷木单抗)的有效量是受试者体重的约8mg/kg至约24mg/kg(例如约8mg/kg至约22mg/kg,例如约10mg/kg至约20mg/kg,例如约10mg/kg至约18mg/kg,例如约12mg/kg至约16mg/kg,例如约16±2mg/kg,约16±1mg/kg,约16±0.5mg/kg,约16±0.2mg/kg或约16±0.1mg/kg,例如约16mg/kg)。在一些方面,抗CD38抗体(例如达雷木单抗)的有效量是约16mg/kg的剂量。

[0167] 在本发明的任何方法和用途中,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)和抗CD38抗体(例如达雷木单抗)可以在包括至少九个给药周期(例如9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50个或更多个给药周期)的给药方案中施用。在其他方面,给药方案包括至少12个给药周期。在其他方面,给药方案包括至少16个给药周期。在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)和抗CD38抗体(例如达雷木单抗)的给药周期持续直到临床益处丧失(例如,确认的疾病进展、耐药性、死亡或不可接受的毒性)。在一些方面,每个给药周期的长度为约18至24天(例如,15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、22天、23天或24天)。在一些方面,每个给药周期的长度为约21天。

[0168] 在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)在每个给药周期的约第1天(例如,第1±1天)施用。例如,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)在每个21天周期的第1天以约600mg的固定剂量(例如以每三周约600mg的固定剂量)静脉内施用。在另一方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)在每个21天周期的第2天以约600mg的固定剂量(例如以每三周约600mg的固定剂量)静脉内施用。类似地,在一些方面,抗CD38抗体(例如达雷木单抗)在或约在给药周期1-3中的各周期的第1天(例如,第1±1天)、第8天(例如,第8±1天)和第15天(例如,第15±1天)施用,在或约在给药周期4-8中的各周期的第1天(例如,第1±1天)施用,以及在或约在给药周期9的第1天(例如,第1±1天)施用。例如,抗CD38抗体在给药周期1、2和3的第1、8和15天中的每一天;在给药周期4、5、6、7、8和9中的各周期的第1天以16mg/kg的剂量静脉内施用。在一些方面,在或约在周期九的第1天开始,每四周施用一次抗CD38抗体(例如达雷木单抗)。例如,抗CD38抗体(例如达雷木单抗)以16mg/kg的剂量在给药周期九的第1天、给药周期10的第8天、给药周期11的第15天、给药周期13的第1天、给药周期14的第8天、给药周期15的第15天、给药周期17的第1天静脉内施用,此后每四周一次。在一些方面,抗CD38抗体(例如达雷木单抗)的任何剂量可以分成两次剂量并在连续两天的过程中施用于受试者。在一些方面,在周期1的第1天和第2天施用第一剂量抗CD38抗体(例如达雷木单抗)。

[0169] 在一些方面,当抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)和抗CD38抗体(例如达雷木单抗)被安排在同一天施用时,抗CD38抗体可在当天或相连续的第二天施用。因此,在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)在给药周期的第1天向受试者施用,抗CD38抗体(例如达雷木单抗)在给药周期的第2天施用于受试者。在其他方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)和抗CD38抗体(例如达雷木单抗)均在

给药周期的第1天施用于受试者。在抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)和抗CD38抗体(例如达雷木单抗)均在同一天施用于受试者的方面中,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)在抗CD38抗体(例如达雷木单抗)之前施用。

[0170] 在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)在抗CD38抗体(例如达雷木单抗)之前施用于受试者。在一些方面,例如,在施用抗TIGIT拮抗剂抗体之后和施用抗CD38抗体之前,该方法包括中间的第一观察期。在一些方面,该方法进一步包括施用抗CD38抗体后的第二观察期。在一些方面,该方法包括施用抗TIGIT拮抗剂抗体之后的第一观察期和施用抗CD38抗体之后的第二观察期。在一些方面,第一和第二观察期各自的长度在约30分钟至约60分钟之间。在第一观察期和第二观察期的长度各为约60分钟的方面,该方法可包括在施用抗TIGIT拮抗剂抗体和抗CD38抗体后约30±10分钟分别在第一和第二观察期内记录受试者的生命体征(例如,脉搏率、呼吸率、血压和体温)。在第一观察期和第二观察期的长度各为约30分钟的方面,该方法可包括在施用抗TIGIT拮抗剂抗体和抗CD38抗体后约15±10分钟分别在第一和第二观察期内记录受试者的生命体征(例如,脉搏率、呼吸率、血压和体温)。

[0171] 在其他方面,抗CD38抗体(例如达雷木单抗)在抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)之前施用于受试者。在一些方面,例如,在施用抗CD38抗体之后和施用抗TIGIT拮抗剂抗体之前,该方法包括中间的第一观察期。在一些方面,该方法包括施用抗TIGIT拮抗剂抗体后的第二观察期。在一些方面,该方法包括施用抗CD38抗体后的第一观察期以及施用抗TIGIT拮抗剂抗体后的第二观察期。在一些方面,第一和第二观察期各自的长度在约30分钟至约60分钟之间。在第一观察期和第二观察期的长度各为约60分钟的方面,该方法可包括在施用抗CD38抗体和抗TIGIT拮抗剂抗体后约30±10分钟分别在第一和第二观察期内记录受试者的生命体征(例如,脉搏率、呼吸率、血压和体温)。在第一观察期和第二观察期的长度各为约30分钟的方面,该方法可包括在施用抗CD38抗体和抗TIGIT拮抗剂抗体后约15±10分钟分别在第一和第二观察期内记录受试者的生命体征(例如,脉搏率、呼吸率、血压和体温)。

[0172] 在一些方面,该方法和用途进一步包括在每次施用抗CD38抗体(例如达雷木单抗)之前向受试者施用皮质类固醇(例如甲泼尼龙)、解热剂(例如对乙酰氨基酚)和抗组胺剂(例如苯海拉明)中的一个或多个。在一些方面,该方法和用途进一步包括在每次施用抗CD38抗体(例如达雷木单抗)之前向受试者施用皮质类固醇(例如甲泼尼龙)、解热剂(例如对乙酰氨基酚)和抗组胺剂(例如苯海拉明)。例如,在施用抗CD38抗体前约一至三小时向受试者施用100mg IV甲泼尼龙、650-1000mg口服对乙酰氨基酚和/或25-50mg口服或IV苯海拉明。在其他方面,该方法和用途包括在施用抗CD38抗体(例如达雷木单抗)后两天的每一天(从施用后的第二天开始),向受试者施用皮质类固醇。例如,在施用抗CD38抗体后的第1天和第2天向受试者施用20mg甲泼尼龙。

[0173] 在另一方面,本发明提供了一种治疗患有复发性或难治性MM的受试者的方法,通过在包括至少九个给药周期的给药方案中向受试者施用600mg的固定剂量的替瑞利尤单抗和16mg/kg的剂量的达雷木单抗,其中每个给药周期的长度为21天,并且其中:(a)替瑞利尤单抗在或约在每个给药周期的第1天施用;和(b)达雷木单抗在或约在给药周期1-3中的各

周期的第1、8和15天施用,在或约在给药周期4-8中的各周期的第1天施用,并且在或约在给药周期9的第1天开始每4周施用一次。在一些方面,给药方案包括至少12个给药周期。在其他方面,给药方案包括至少16个给药周期。

[0174] 在另一方面,本发明提供了抗TIGIT抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)和抗CD38抗体(例如达雷木单抗),其用于治疗患有癌症(例如血液癌症,例如骨髓瘤(例如多发性骨髓瘤(MM),例如复发或难治性MM))的受试者的方法,其中该方法包括在包括至少九个给药周期的给药方案中向受试者施用有效量的抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文所述的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)和抗CD38抗体(例如达雷木单抗),其中(a)抗TIGIT拮抗剂抗体每三周施用一次;和(b)抗CD38抗体在给药周期1-3中的各周期每周施用一次,在给药周期4-8中的各周期每三周施用一次,从给药周期9开始每四周施用一次。

[0175] 在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)的有效量是固定剂量每三周约30mg至约1200mg(例如约30mg至约1100mg,例如约60mg至约1000mg,例如约100mg至约900mg,例如约200mg至约800mg,例如约300mg至约800mg,例如约400mg至约800mg,例如约400mg至约750mg,例如约450mg至约750mg,例如约500mg至约700mg,例如约550mg至约650mg,例如600mg $\pm$ 10mg,例如600 $\pm$ 6mg,例如600 $\pm$ 5mg,例如600 $\pm$ 3mg,例如600 $\pm$ 1mg,例如600 $\pm$ 0.5mg,例如600mg)。在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)的有效量是固定剂量每三周约30mg至约600mg(例如约50mg至约600mg,例如约60mg至约600mg,例如约100mg至约600mg,例如约200mg至约600mg,例如约200mg至约550mg,例如约250mg至约500mg,例如约300mg至约450mg,例如约350mg至约400mg,例如约375mg)。在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)的有效量是每三周约600mg的固定剂量。在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)的有效量是600mg的固定剂量。

[0176] 在一些方面,抗CD38抗体(例如达雷木单抗)的有效量是受试者体重的约8mg/kg至约24mg/kg(例如约8mg/kg至约22mg/kg,例如约10mg/kg至约20mg/kg,例如约10mg/kg至约18mg/kg,例如约12mg/kg至约16mg/kg,例如约16 $\pm$ 2mg/kg,约16 $\pm$ 1mg/kg,约16 $\pm$ 0.5mg/kg,约16 $\pm$ 0.2mg/kg或约16 $\pm$ 0.1mg/kg,例如约16mg/kg)。在一些方面,抗CD38抗体(例如达雷木单抗)的有效量是约16mg/kg的剂量。

[0177] 在本发明的任何用途中,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)和抗CD38抗体(例如达雷木单抗)要在包括至少九个给药周期(例如9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50个或更多个给药周期)的给药方案中施用。在其他方面,给药方案包括至少12个给药周期。在其他方面,给药方案包括至少16个给药周期。在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)和抗CD38抗体(例如达雷木单抗)的给药周期持续直到临床益处丧失(例如,确认的疾病进展、耐药性、死亡或不可接受的毒性)。在一些方面,每个给药周期的长度为约18至24天(例如,15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、22天、23天或24天)。在一些方面,每个给药周期的长度为约21天。

[0178] 在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)要在或约在每个给药周期的第1天(例如,第 1 ± 1 天)施用。例如,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)要在每个21天周期的第1天以约600mg的固定剂量(例如以每三周约600mg的固定剂量)静脉内施用。在另一方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)要在每个21天周期的第2天以约600mg的固定剂量(例如以每三周约600mg的固定剂量)静脉内施用。类似地,在一些方面,抗CD38抗体(例如达雷木单抗)要在或约在给药周期1-3中的各周期的第1天(例如,第 1 ± 1 天)、第8天(例如,第 8 ± 1 天)和第15天(例如,第 15 ± 1 天)施用,在或约在给药周期4-8中的各周期的第1天(例如,第 1 ± 1 天)施用,以及在或约在给药周期9的第1天(例如,第 1 ± 1 天)施用。例如,抗CD38抗体要在给药周期1、2和3的第1、8和15天中的每一天;在给药周期4、5、6、7、8和9中的各周期的第1天以16mg/kg的剂量静脉内施用。在一些方面,在或约在周期九的第1天开始,每四周施用一次抗CD38抗体(例如达雷木单抗)。例如,抗CD38抗体(例如达雷木单抗)以16mg/kg的剂量要在给药周期九的第1天、给药周期10的第8天、给药周期11的第15天、给药周期13的第1天、给药周期14的第8天、给药周期15的第15天、给药周期17的第1天静脉内施用,此后每四周一次。在一些方面,抗CD38抗体(例如达雷木单抗)的任何剂量可以分成两次剂量并要在连续两天的过程中施用于受试者。在一些方面,要在周期1的第1天和第2天向受试者施用第一剂量的抗CD38抗体(例如达雷木单抗)。

[0179] 在一些方面,当抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)和抗CD38抗体(例如达雷木单抗)被安排在同一天施用时,抗CD38抗体要在当天或相连续的第二天施用。因此,在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)要在给药周期的第1天施用于受试者,抗CD38抗体(例如达雷木单抗)要在给药周期的第2天施用于受试者。在其他方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)和抗CD38抗体(例如达雷木单抗)均要在给药周期的第1天施用于受试者。在抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)和抗CD38抗体(例如达雷木单抗)均要在同一天施用于受试者的方面中,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)要在抗CD38抗体(例如达雷木单抗)之前施用。

[0180] 在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)要在抗CD38抗体(例如达雷木单抗)之前施用于受试者。在一些方面,例如,在施用抗TIGIT拮抗剂抗体之后和施用抗CD38抗体之前,该方法包括中间的第一观察期。在一些方面,该方法进一步包括施用抗CD38抗体后的第二观察期。在一些方面,该方法包括施用抗TIGIT拮抗剂抗体之后的第一观察期和施用抗CD38抗体之后的第二观察期。在一些方面,第一和第二观察期各自的长度在约30分钟至约60分钟之间。在第一观察期和第二观察期的长度各为约60分钟的方面,该方法可包括在施用抗TIGIT拮抗剂抗体和抗CD38抗体后约 30 ± 10 分钟分别在第一和第二观察期内记录受试者的生命体征(例如,脉搏率、呼吸率、血压和体温)。在第一观察期和第二观察期的长度各为约30分钟的方面,该方法可包括在施用抗TIGIT拮抗剂抗体和抗CD38抗体后约 15 ± 10 分钟分别在第一和第二观察期内记录受试者的生命体征(例如,脉搏率、呼吸率、血压和体温)。

[0181] 在一些方面,抗CD38抗体(例如达雷木单抗)要在抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公

开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)之前施用于受试者。在一些方面,例如,在施用抗CD38抗体之后和施用抗TIGIT拮抗剂抗体之前,该方法包括中间的第一观察期。在一些方面,该方法包括施用抗TIGIT拮抗剂抗体后的第二观察期。在一些方面,该方法包括施用抗CD38抗体后的第一观察期以及施用抗TIGIT拮抗剂抗体后的第二观察期。在一些方面,第一和第二观察期各自的长度在约30分钟至约60分钟之间。在第一观察期和第二观察期的长度各为约60分钟的方面,该方法可包括在施用抗CD38抗体和抗TIGIT拮抗剂抗体后约30±10分钟分别在第一和第二观察期内记录受试者的生命体征(例如,脉搏率、呼吸率、血压和体温)。在第一观察期和第二观察期的长度各为约30分钟的方面,该方法可包括在施用抗CD38抗体和抗TIGIT拮抗剂抗体后约15±10分钟分别在第一和第二观察期内记录受试者的生命体征(例如,脉搏率、呼吸率、血压和体温)。

[0182] 在一些方面,该方法进一步包括在每次施用抗CD38抗体(例如达雷木单抗)之前向受试者施用一种或多种皮质类固醇(例如甲泼尼龙)、解热剂(例如对乙酰氨基酚)和抗组胺剂(例如苯海拉明)。在一些方面,该方法和用途进一步包括在每次施用抗CD38抗体(例如达雷木单抗)之前向受试者施用皮质类固醇(例如甲泼尼龙)、解热剂(例如对乙酰氨基酚)和抗组胺剂(例如苯海拉明)。例如,要在施用抗CD38抗体前约一至三小时向受试者施用100mg IV甲泼尼龙、650-1000mg口服对乙酰氨基酚和/或25-50mg口服或IV苯海拉明。在其他方面,该方法包括在施用抗CD38抗体(例如达雷木单抗)后两天的每一天(从施用后的第二天开始),向受试者施用皮质类固醇。例如,要在施用抗CD38抗体后的第1天和第2天向受试者施用20mg甲泼尼龙。

[0183] 在另一方面,本发明提供了替瑞利尤单抗和达雷木单抗,其用于治疗患有复发性或难治性MM的受试者的方法,其中该方法包括在包括至少九个给药周期的给药方案中向受试者施用600mg的固定剂量的替瑞利尤单抗和16mg/kg的剂量的达雷木单抗,其中每个给药周期的长度为21天,并且其中:(a)替瑞利尤单抗在或约在每个给药周期的第1天施用;和(b)达雷木单抗在或约在给药周期1-3中的各周期的第1、8和15天施用,在或约在给药周期4-8中的各周期的第1天施用,并且在或约在给药周期9的第1天开始每4周施用一次。在一些方面,给药方案包括至少12个给药周期。在其他方面,给药方案包括至少16个给药周期。

[0184] 在另一方面,本发明提供了有效量的抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)在制造或制备用于治疗患有癌症(例如血液癌症,例如骨髓瘤(例如多发性骨髓瘤(MM),例如复发性或难治性MM))的受试者的方法中使用的药物中的用途,其中所述方法包括在包括至少九个给药周期的给药方案中向受试者联合施用有效量的包含抗TIGIT拮抗剂抗体的药物和有效量的抗CD38抗体(例如达雷木单抗),其中(a)包含抗TIGIT拮抗剂抗体的药物每三周施用一次;和(b)抗CD38抗体在给药周期1-3中的各周期每周施用一次,在给药周期4-8中的各周期每三周施用一次,从给药周期9开始每四周施用一次。

[0185] 在另一方面,本发明提供了有效量的抗CD38抗体(例如达雷木单抗)在制造或制备用于治疗患有癌症(例如血液癌症,例如骨髓瘤(例如,多发性骨髓瘤(MM),例如复发性或难治性MM))的受试者的方法中使用的药物中的用途,其中所述方法包括在包括至少九个给药周期的给药方案中向受试者联合施用有效量的包含抗CD38抗体的药物与有效量的抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗),其中(a)抗TIGIT

拮抗剂抗体每三周施用一次；和 (b) 包含抗CD38抗体的药物在给药周期1-3中的各周期每周施用一次，在给药周期4-8中的各周期每三周施用一次，从给药周期9开始每四周施用一次。

[0186] 在另一方面，本发明提供有效量的抗TIGIT拮抗剂抗体（例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体，例如替瑞利尤单抗）和有效量的抗CD38抗体（例如达雷木单抗）在制造或制备用于治疗患有癌症（例如，血液癌症，例如，骨髓瘤（例如，多发性骨髓瘤（MM），例如复发性或难治性MM））的受试者的方法中使用的药物中的用途，其中所述方法包括在包括至少九个给药周期的给药方案中向受试者联合施用有效量的包含抗TIGIT拮抗剂抗体的药物与有效量的包含抗CD38抗体的药物，其中 (a) 包含抗TIGIT拮抗剂抗体的药物每三周施用一次；和 (b) 包含抗CD38抗体的药物在给药周期1-3中的各周期每周施用一次，在给药周期4-8中的各周期每三周施用一次，从给药周期9开始每四周施用一次。

[0187] 在一些方面，抗TIGIT拮抗剂抗体（例如，本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体，例如替瑞利尤单抗）的有效量是固定剂量每三周约30mg至约1200mg（例如约30mg至约1100mg，例如约60mg至约1000mg，例如约100mg至约900mg，例如约200mg至约800mg，例如约300mg至约800mg，例如约400mg至约800mg，例如约400mg至约750mg，例如约450mg至约750mg，例如约500mg至约700mg，例如约550mg至约650mg，例如600mg $\pm$ 10mg，例如600 $\pm$ 6mg，例如600 $\pm$ 5mg，例如600 $\pm$ 3mg，例如600 $\pm$ 1mg，例如600 $\pm$ 0.5mg，例如600mg）。在一些方面，抗TIGIT拮抗剂抗体（例如，本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体，例如替瑞利尤单抗）的有效量是固定剂量每三周约30mg至约600mg（例如约50mg至约600mg，例如约60mg至约600mg，例如约100mg至约600mg，例如约200mg至约600mg，例如约200mg至约550mg，例如约250mg至约500mg，例如约300mg至约450mg，例如约350mg至约400mg，例如约375mg）。在一些方面，抗TIGIT拮抗剂抗体（例如，本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体，例如替瑞利尤单抗）的有效量是每三周约600mg的固定剂量。在一些方面，抗TIGIT拮抗剂抗体（例如，本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体，例如替瑞利尤单抗）的有效量是600mg的固定剂量。

[0188] 在一些方面，抗CD38抗体（例如达雷木单抗）的有效量是受试者体重的约8mg/kg至约24mg/kg（例如约8mg/kg至约22mg/kg，例如约10mg/kg至约20mg/kg，例如约10mg/kg至约18mg/kg，例如约12mg/kg至约16mg/kg，例如约16 $\pm$ 2mg/kg，约16 $\pm$ 1mg/kg，约16 $\pm$ 0.5mg/kg，约16 $\pm$ 0.2mg/kg或约16 $\pm$ 0.1mg/kg，例如约16mg/kg）。在一些方面，抗CD38抗体（例如达雷木单抗）的有效量是约16mg/kg的剂量。

[0189] 在本发明的任何用途中，(a) 包含抗TIGIT拮抗剂抗体（例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体，例如替瑞利尤单抗）和抗CD38抗体（例如达雷木单抗）的药物，(b) 包含抗CD38抗体（例如达雷木单抗）和抗TIGIT拮抗剂抗体（例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体，例如替瑞利尤单抗）的药物，或 (c) 包含抗TIGIT拮抗剂抗体（例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体，例如替瑞利尤单抗）的药物和包含抗CD38抗体（例如达雷木单抗）的药物要在包括至少九个给药周期（例如，9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50个或更多个给药周期）的给药方案中施用。在其他方面，给药方案包括至少12个给药周期。在其他方面，给药方案包括至少16个给药周期。在一些方面，继续进行 (a) 包含抗TIGIT拮抗剂抗体（例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体，例如替瑞利尤单抗）和抗CD38抗体（例如达雷木单抗）的药物、(b) 包含抗CD38抗体（例如达雷木单抗）和抗TIGIT拮抗剂抗体（例如本文公开的抗TIGIT拮

抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)的药物、或(c)包含抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)的药物和包含抗CD38抗体(例如达雷木单抗)的药物的给药周期直到临床益处丧失(例如,确诊的疾病进展、耐药性、死亡或不可接受的毒性)。在一些方面,每个给药周期的长度为约18至24天(例如,15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、22天、23天或24天)。在一些方面,每个给药周期的长度为约21天。

[0190] 在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)或其药物要在或约在每个给药周期的第1天(例如,第1±1天)施用。例如,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)或其药物要在每个21天周期的第1天以约600mg的固定剂量(例如以每三周约600mg的固定剂量)静脉内施用。在另一方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)或其药物要在每个21天周期的第2天以约600mg的固定剂量(例如以每三周约600mg的固定剂量)静脉内施用。类似地,在一些方面,抗CD38抗体(例如达雷木单抗)或其药物要在或约在给药周期1-3中的各周期的第1天(例如,第1±1天)、第8天(例如,第8±1天)和第15天(例如,第15±1天)施用,在或约在给药周期4-8中的各周期的第1天(例如,第1±1天)施用,以及在或约在给药周期9的第1天(例如,第1±1天)施用。例如,抗CD38抗体(例如达雷木单抗)或其药物要在给药周期1、2和3的第1、8和15天的每一天;在给药周期4、5、6、7和8的各周期的第1天;在给药周期9的第9天以16mg/kg的剂量静脉内施用。在一些方面,抗CD38抗体(例如达雷木单抗)或其药物要在或约在周期九的第1天开始,每四周施用一次。例如,抗CD38抗体(例如达雷木单抗)或其药物以16mg/kg的剂量要在给药周期九的第1天、给药周期10的第8天、给药周期11的第15天、给药周期13的第1天、给药周期14的第8天、给药周期15的第15天、给药周期17的第1天静脉内施用,此后每四周一次。在一些方面,抗CD38抗体(例如达雷木单抗)或其药物的任何剂量可以分成两次剂量并在连续两天的过程中施用于受试者。在一些方面,在周期1的第1天和第2天施用第一剂量抗CD38抗体(例如达雷木单抗)或其药物。

[0191] 在一些方面,当抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)或其药物和抗CD38抗体(例如达雷木单抗)或其药物被安排在同一天施用时,抗CD38抗体或其药物要在当天或相连续的第二天施用。因此,在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)或其药物要在给药周期的第1天施用于受试者,抗CD38抗体(例如达雷木单抗)或其药物要在给药周期的第2天施用于受试者。在其他方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)或其药物和抗CD38抗体(例如达雷木单抗)或其药物均要在给药周期的第1天施用于受试者。在抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)或其药物和抗CD38抗体(例如达雷木单抗)或其药物均要在同一天施用于受试者的方面中,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)或其药物要在抗CD38抗体(例如达雷木单抗)或其药物之前施用。

[0192] 在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)要在抗CD38抗体(例如达雷木单抗)之前施用于受试者。在一些方面,例如,在施用抗TIGIT拮抗剂抗体之后和施用抗CD38抗体之前,该方法包括中间的第一观察期。在一些方面,该方法进一步包括施用抗CD38抗体后的第二观察期。在一些方面,该方法包括施用抗

TIGIT拮抗剂抗体之后的第一观察期和施用抗CD38抗体之后的第二观察期。在一些方面,第一和第二观察期各自的长度在约30分钟至约60分钟之间。在第一观察期和第二观察期的长度各为约60分钟的方面,该方法可包括在施用抗TIGIT拮抗剂抗体和抗CD38抗体后约30±10分钟分别在第一和第二观察期内记录受试者的生命体征(例如,脉搏率、呼吸率、血压和体温)。在第一观察期和第二观察期的长度各为约30分钟的方面,该方法可包括在施用抗TIGIT拮抗剂抗体和抗CD38抗体后约15±10分钟分别在第一和第二观察期内记录受试者的生命体征(例如,脉搏率、呼吸率、血压和体温)。

[0193] 在一些方面,抗CD38抗体(例如达雷木单抗)要在抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)之前施用于受试者。在一些方面,例如,在施用抗CD38抗体之后和施用抗TIGIT拮抗剂抗体之前,该方法包括中间的第一观察期。在一些方面,该方法包括施用抗TIGIT拮抗剂抗体后的第二观察期。在一些方面,该方法包括施用抗CD38抗体后的第一观察期以及施用抗TIGIT拮抗剂抗体后的第二观察期。在一些方面,第一和第二观察期各自的长度在约30分钟至约60分钟之间。在第一观察期和第二观察期的长度各为约60分钟的方面,该方法可包括在施用该抗CD38抗体和该抗TIGIT拮抗剂抗体后约30±10分钟分别在第一和第二观察期内记录受试者的生命体征(例如,脉搏率、呼吸率、血压和体温)。在第一观察期和第二观察期的长度各为约30分钟的方面,该方法可包括在施用该抗CD38抗体和该抗TIGIT拮抗剂抗体后约15±10分钟分别在第一和第二观察期内记录受试者的生命体征(例如,脉搏率、呼吸率、血压和体温)。

[0194] 在一些方面,该方法进一步包括在每次施用抗CD38抗体(例如达雷木单抗)或其药物之前向受试者施用一种或多种皮质类固醇(例如甲泼尼龙)、解热剂(例如对乙酰氨基酚)和抗组胺剂(例如苯海拉明)。在一些方面,该方法和用途进一步包括在每次施用抗CD38抗体(例如达雷木单抗)或其药物之前向受试者施用皮质类固醇(例如甲泼尼龙)、解热剂(例如对乙酰氨基酚)和抗组胺剂(例如苯海拉明)。例如,要在施用抗CD38抗体或其药物前约一至三小时向受试者施用100mg IV甲泼尼龙、650-1000mg口服对乙酰氨基酚和/或25-50mg口服或IV苯海拉明。在其他方面,该方法包括在施用包含抗CD38抗体(例如达雷木单抗)的药物或其药物后两天的每一天(从施用后的第二天开始),向受试者施用皮质类固醇。例如,要在施用抗CD38抗体或其药物后的第1天和第2天向受试者施用20mg甲泼尼龙。

[0195] 在另一方面,本发明提供了替瑞利尤单抗,其制造或制备用于治疗患有癌症复发性或难治性MM的受试者的方法中使用的药物,其中所述方法包括在包括至少九个给药周期的给药方案中向受试者联合施用600mg的包含抗TIGIT拮抗剂抗体的药物和16mg/kg的达雷木单抗,其中(a)包含抗TIGIT拮抗剂抗体的药物每三周施用一次;和(b)达雷木单抗在给药周期1-3中的各周期每周施用一次,在给药周期4-8中的各周期每三周施用一次,从给药周期9开始每四周施用一次。在一些方面,给药方案包括至少12个给药周期。在其他方面,给药方案包括至少16个给药周期。

[0196] 在另一方面,本发明提供了达雷木单抗,其制造或制备用于治疗患有癌症复发性或难治性MM的受试者的方法中使用的药物,其中所述方法包括在包括至少九个给药周期的给药方案中向受试者联合施用600mg的替瑞利尤单抗和16mg/kg的包含达雷木单抗的药物,其中(a)替瑞利尤单抗每三周施用一次;和(b)包含达雷木单抗的药物在给药周期1-3中的各周期每周施用一次,在给药周期4-8中的各周期每三周施用一次,从给药周期9开始每四

周施用一次。在一些方面,给药方案包括至少12个给药周期。在其他方面,给药方案包括至少16个给药周期。

[0197] 在另一方面,本发明提供了替瑞利尤单抗和达雷木单抗,其制造或制备用于治疗患有癌症复发或难治性MM的受试者的方法中使用的药物,其中所述方法包括在包括至少九个给药周期的给药方案中向受试者联合施用600mg的包含抗TIGIT拮抗剂抗体的药物和16mg/kg的包含达雷木单抗的药物,其中(a)包含抗TIGIT拮抗剂抗体的药物每三周施用一次;和(b)包含达雷木单抗的药物在给药周期1-3中的各周期每周施用一次,在给药周期4-8中的各周期每三周施用一次,从给药周期9开始每四周施用一次。在一些方面,给药方案包括至少12个给药周期。在其他方面,给药方案包括至少16个给药周期。

[0198] 本文所述的本发明的治疗方法和用途,另一方面包括在包含至少第一和第二给药周期的给药方案中向患有癌症(例如血液癌症,例如淋巴瘤(例如非霍奇金淋巴瘤(NHL),例如复发或难治性DLBCL或者复发或难治性FL))的受试者施用有效量的抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文所述的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)和抗CD20抗体(例如利妥昔单抗),其中(a)抗TIGIT拮抗剂抗体每三周施用一次;和(b)抗CD20抗体每周施用一次,从而治疗受试者。

[0199] 本文所述的本发明的治疗方法和用途,另一方面包括在包含至少第一、第二和第三给药周期的给药方案中向患有癌症(例如血液癌症,例如淋巴瘤(例如非霍奇金淋巴瘤(NHL),例如复发或难治性DLBCL或者复发或难治性FL))的受试者施用有效量的抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文所述的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)和抗CD20抗体(例如利妥昔单抗),其中(a)抗TIGIT拮抗剂抗体每三周施用一次;和(b)抗CD20抗体每周施用一次,从而治疗受试者。

[0200] 在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)的有效量是固定剂量每三周约30mg至约1200mg(例如约30mg至约1100mg,例如约60mg至约1000mg,例如约100mg至约900mg,例如约200mg至约800mg,例如约300mg至约800mg,例如约400mg至约800mg,例如约400mg至约750mg,例如约450mg至约750mg,例如约500mg至约700mg,例如约550mg至约650mg,例如600mg $\pm$ 10mg,例如600 $\pm$ 6mg,例如600 $\pm$ 5mg,例如600 $\pm$ 3mg,例如600 $\pm$ 1mg,例如600 $\pm$ 0.5mg,例如600mg)。在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)的有效量是固定剂量每三周约30mg至约600mg(例如约50mg至约600mg,例如约60mg至约600mg,例如约100mg至约600mg,例如约200mg至约600mg,例如约200mg至约550mg,例如约250mg至约500mg,例如约300mg至约450mg,例如约350mg至约400mg,例如约375mg)。在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)的有效量是每三周约600mg的固定剂量。在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)的有效量是600mg的固定剂量。

[0201] 在一些方面,抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)的有效量是在约250mg/m²至约500mg/m²之间的剂量(例如约250mg/m²至约450mg/m²之间、例如约250mg/m²至约400mg/m²之间、例如约300mg/m²至约400mg/m²之间、例如约325mg/m²至约400mg/m²之间、例如约350mg/m²至约400mg/m²之间、例如约350mg/m²至约375mg/m²之间、例如约375 $\pm$ 2mg/m²、约375 $\pm$ 1mg/m²、约375 $\pm$ 0.5mg/m²、约375 $\pm$ 0.2mg/m²、或约375 $\pm$ 0.1mg/m²、例如约375mg/m²)。在一些方面,抗

CD20抗体(例如利妥昔单抗)的有效量是约 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量。

[0202] 在本发明的任何方法和用途中,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)和抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)可以在包括至少第一和第二给药周期(例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50个或更多个给药周期)的给药方案中施用。在其它方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)和抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)可以在包括至少第一、第二和第三给药周期(例如3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50个或更多个给药周期)的给药方案中施用。在其他方面,给药方案包括至少12个给药周期。在其他方面,给药方案包括至少16个给药周期。在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)和抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)的给药周期持续直到临床益处丧失(例如,确认的疾病进展、耐药性、死亡或不可接受的毒性)。在一些方面,每个给药周期的长度为约18至24天(例如,15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、22天、23天或24天)。在一些方面,每个给药周期的长度为约21天。

[0203] 在一些方面,给药方案的每个给药周期包括单剂量的抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)。在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)在每个给药周期的约第1天(例如,第 1 ± 1 天)施用。例如,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)在每个21天周期的第1天以约600mg的固定剂量(例如以每三周约600mg的固定剂量)静脉内施用。在另一方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)在每个21天周期的第2天以约600mg的固定剂量(例如以每三周约600mg的固定剂量)静脉内施用。类似地,在其他方面,第一给药周期包括第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3)的抗CD20抗体;并且第二给药周期包括至少第一剂量(C2D1)的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)。在一些方面,给药方案包括总共四次剂量的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)。在一些方面,该方法包括在或约在第一给药周期的第1天(例如,第 1 ± 1 天)施用C1D1的抗CD20抗体,在或约在第一给药周期的第8天(例如,第 8 ± 1 天)施用C1D2的抗CD20抗体,并且在或约在第一给药周期的第15天(例如,第 15 ± 1 天)施用C1D3的抗CD20抗体。例如,在第一给药周期的第1天以 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量向受试者静脉内施用C1D1的抗CD20抗体,在第一给药周期的第8天以 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量向受试者静脉内施用C1D2的抗CD20抗体,并且在第一给药周期的第15天以 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量向受试者静脉内施用C1D3的抗CD20抗体。在一些方面,该方法包括在或约在第二给药周期的第1天(例如,第 1 ± 1 天)向受试者施用C2D1的抗CD20抗体。例如,在第二给药周期的第1天以 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量向受试者静脉内施用C2D1的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)。在一些方面,C1D1、C1D2、C1D3和C2D1的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)的任一个可以分成两次剂量并在连续两天的过程中施用于受试者。

[0204] 在其它方面,第一给药周期包括第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3)的抗CD20抗体;第二给药周期包括第一剂量(C2D1)、第二剂量(C2D2)和第三剂量

(C2D3)的抗CD20抗体;第三给药周期包括至少第一剂量(C3D1)和第二剂量(C3D2)的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)。在一些方面,给药方案包括总共八次剂量的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)。在一些方面,该方法包括在或约在第一给药周期的第1天(例如,第 1 ± 1 天)施用C1D1的抗CD20抗体,在或约在第一给药周期的第8天(例如,第 8 ± 1 天)施用C1D2的抗CD20抗体,并且在或约在第一给药周期的第15天(例如,第 15 ± 1 天)施用C1D3的抗CD20抗体。例如,在第一给药周期的第1天以 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量向受试者静脉内施用C1D1的抗CD20抗体,在第一给药周期的第8天以 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量向受试者静脉内施用C1D2的抗CD20抗体,并且在第一给药周期的第15天以 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量向受试者静脉内施用C1D3的抗CD20抗体。在一些方面,该方法包括在或约在第二给药周期的第1天(例如,第 1 ± 1 天)向受试者施用C2D1的抗CD20抗体,在或约在第二给药周期的第8天(例如,第 8 ± 1 天)向受试者施用C2D2的抗CD20抗体,并且在或约在第二给药周期的第15天(例如,第 15 ± 1 天)向受试者施用C2D3的抗CD20抗体。例如,在第二给药周期的第1天以 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量向受试者静脉内施用C2D1的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗),在第二给药周期的第8天以 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量向受试者静脉内施用C2D2,并且在第二给药周期的第15天以 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量向受试者静脉内施用C2D3。在一些方面,该方法包括在或约在第三给药周期的第1天(例如,第 1 ± 1 天)向受试者施用C3D1的抗CD20抗体,在或约在第三给药周期的第8天(例如,第 8 ± 1 天)施用C3D2的抗CD20抗体。例如,在第三给药周期的第1天以 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量向受试者静脉内施用C3D1的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗),在第三给药周期的第8天以 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量向受试者静脉内施用C3D2。在一些方面,C1D1、C1D2、C1D3、C2D1、C2D2、C2D3、C3D1和C3D2的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)的任一个可以分成两次剂量并在连续两天的过程中施用于受试者。

[0205] 在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)和抗CD20抗体(例如达利妥昔单抗)均在同一天施用。例如,在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)和抗CD20抗体均在或约在给药周期1和2的各周期的第1天(例如,第 1 ± 1 天)施用。在其他方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)和抗CD20抗体均在或约在给药周期1、2和3的各周期的第1天(例如,第 1 ± 1 天)施用。在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)在抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)之前施用于受试者。在一些方面,例如,在施用抗TIGIT拮抗剂抗体之后和施用抗CD20抗体之前,该方法包括中间的第一观察期。在一些方面,该方法进一步包括施用抗CD20抗体后的第二观察期。在一些方面,该方法包括施用抗TIGIT拮抗剂抗体之后的第一观察期和施用抗CD20抗体之后的第二观察期。在一些方面,第一和第二观察期各自的长度在约30分钟至约60分钟之间。在第一观察期和第二观察期的长度各为约60分钟的方面,该方法可包括在施用抗TIGIT拮抗剂抗体和抗CD20抗体后约 30 ± 10 分钟分别在第一和第二观察期内记录受试者的生命体征(例如,脉搏率、呼吸率、血压和体温)。在第一观察期和第二观察期的长度各为约30分钟的方面,该方法可包括在施用抗TIGIT拮抗剂抗体和抗CD20抗体后约 15 ± 10 分钟分别在第一和第二观察期内记录受试者的生命体征(例如,脉搏率、呼吸率、血压和体温)。

[0206] 在一些方面,当抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)和抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)被安排在同一天施用时,抗CD20抗体在一

天施用,抗TIGIT拮抗剂抗体在相连续的第二天施用。相应地,在一些方面,抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)在抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)之前施用于受试者。例如,抗CD20抗体可以在第1天施用,而抗TIGIT拮抗剂抗体可以在第2天施用。在一些方面,在施用抗CD20抗体之后和施用抗TIGIT拮抗剂抗体之前,该方法包括中间的第一观察期。在一些方面,该方法包括施用抗TIGIT拮抗剂抗体后的第二观察期。在一些方面,该方法包括施用抗CD20抗体后的第一观察期以及施用抗TIGIT拮抗剂抗体后的第二观察期。在一些方面,第一和第二观察期各自的长度在约30分钟至约60分钟之间。在第一观察期和第二观察期的长度各为约60分钟的方面,该方法可包括在施用抗CD20抗体和抗TIGIT拮抗剂抗体后约 30 ± 10 分钟分别在第一和第二观察期内记录受试者的生命体征(例如,脉搏率、呼吸率、血压和体温)。在第一观察期和第二观察期的长度各为约30分钟的方面,该方法可包括在施用抗CD20抗体和抗TIGIT拮抗剂抗体后约 15 ± 10 分钟分别在第一和第二观察期内记录受试者的生命体征(例如,脉搏率、呼吸率、血压和体温)。

[0207] 在另一方面,本发明提供了一种治疗患有复发性或难治性NHL的受试者的方法,该方法通过在包括至少第一和第二给药周期的给药方案中向受试者施用600mg的固定剂量的替瑞利尤单抗和 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量的利妥昔单抗,其中每个给药周期的长度是21天,并且其中(a)每个给药周期包括在或约在每个给药周期的第1天施用的单剂量的替瑞利尤单抗;(b)第一给药周期包括第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3)的利妥昔单抗,其中C1D1、C1D2和C1D3分别在或约在第一给药周期的第1、8和15天施用;和(c)第二给药周期进一步包括在或约在第二给药周期的第1天施用的单剂量的利妥昔单抗,并且其中给药方案包括总共四次剂量的利妥昔单抗。

[0208] 在另一方面,本发明提供了一种治疗患有复发性或难治性NHL的受试者的方法,通过在包括第一、第二、第三给药周期的给药方案中向受试者施用600mg的固定剂量的替瑞利尤单抗和 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量的利妥昔单抗,其中每个给药周期的长度为21天,并且其中:(a)每个给药周期包括在或约在每个给药周期的第1天施用的单剂量的替瑞利尤单抗;(b)第一给药周期包括的第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3)的利妥昔单抗,其中C1D1、C1D2和C1D3在或约在第一给药周期的第1、8和15天施用;(c)第二给药周期进一步包括在或约在第二给药周期的第1、8和15天施用的第一剂量(C2D1)、第二剂量(C2D2)和第三剂量(C2D3)的利妥昔单抗;和(d)第三给药周期进一步包括第一剂量(C3D1)和第二剂量(C3D2)的利妥昔单抗,其中C3D1和C3D2分别在或约在第三给药周期的第1和8天施用,并且其中给药方案包括总共八次剂量的利妥昔单抗。

[0209] 在另一方面,本发明提供了抗TIGIT抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)和抗CD20抗体(例如利妥昔单抗),其用于治疗患有癌症(例如血液癌症,例如淋巴瘤(例如非霍奇金淋巴瘤(NHL),例如复发或难治性DLBCL或者复发或难治性FL))的受试者的方法,其中该方法包括在包括至少第一和第二给药周期的给药方案中向受试者施用有效量的抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文所述的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)和抗CD20抗体(例如利妥昔单抗),其中(a)抗TIGIT拮抗剂抗体每三周施用一次;和(b)抗CD20抗体每周施用一次。在一些方面,给药方案包括至少12个给药周期。在一些方面,给药方案包括至少16个给药周期。

[0210] 在另一方面,本发明提供了抗TIGIT抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例

如替瑞利尤单抗)和抗CD20抗体(例如利妥昔单抗),其用于治疗患有癌症(例如血液癌症,例如淋巴瘤(例如非霍奇金淋巴瘤(NHL),例如复发性或难治性DLBCL或者复发性或难治性FL))的受试者的方法,其中该方法包括在包括至少第一、第二和第三给药周期的给药方案中向受试者施用有效量的抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文所述的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)和抗CD20抗体(例如利妥昔单抗),其中:(a)抗TIGIT拮抗剂抗体每三周施用一次;和(b)抗CD20抗体每周施用一次,从而治疗受试者。在一些方面,给药方案包括至少16个给药周期。

[0211] 在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)的有效量是固定剂量每三周约30mg至约1200mg(例如约30mg至约1100mg,例如约60mg至约1000mg,例如约100mg至约900mg,例如约200mg至约800mg,例如约300mg至约800mg,例如约400mg至约800mg,例如约400mg至约750mg,例如约450mg至约750mg,例如约500mg至约700mg,例如约550mg至约650mg,例如600mg $\pm$ 10mg,例如600 $\pm$ 6mg,例如600 $\pm$ 5mg,例如600 $\pm$ 3mg,例如600 $\pm$ 1mg,例如600 $\pm$ 0.5mg,例如600mg)。在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)的有效量是固定剂量每三周约30mg至约600mg(例如约50mg至约600mg,例如约60mg至约600mg,例如约100mg至约600mg,例如约200mg至约600mg,例如约200mg至约550mg,例如约250mg至约500mg,例如约300mg至约450mg,例如约350mg至约400mg,例如约375mg)。在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)的有效量是每三周约600mg的固定剂量。在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)的有效量是600mg的固定剂量。

[0212] 在一些方面,抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)的有效量是在约250mg/m²至约500mg/m²之间的剂量(例如约250mg/m²至约450mg/m²之间、例如约250mg/m²至约400mg/m²之间、例如约300mg/m²至约400mg/m²之间、例如约325mg/m²至约400mg/m²之间、例如约350mg/m²至约400mg/m²之间、例如约350mg/m²至约375mg/m²之间、例如约375 $\pm$ 2mg/m²、约375 $\pm$ 1mg/m²、约375 $\pm$ 0.5mg/m²、约375 $\pm$ 0.2mg/m²、或约375 $\pm$ 0.1mg/m²、例如约375mg/m²)。在一些方面,抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)的有效量是约375mg/m²的剂量。

[0213] 在本发明的任何用途中,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)和抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)要在包括至少第一和第二给药周期(例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50个或更多个给药周期)的给药方案中施用。在其它方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)和抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)要在包括至少第一、第二和第三给药周期(例如3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50个或更多个给药周期)的给药方案中施用。

[0214] 在其他方面,给药方案包括至少12个给药周期。在其他方面,给药方案包括至少16个给药周期。在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)和抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)的给药周期持续直到临床益处丧失(例如,确认的疾病进展、耐药性、死亡或不可接受的毒性)。在一些方面,每个给药周期的长度为约

18至24天(例如,15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、22天、23天或24天)。在一些方面,每个给药周期的长度为约21天。

[0215] 在一些方面,给药方案的每个给药周期包括单剂量的抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)。在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)要在或约在每个给药周期的第1天(例如,第1±1天)施用。例如,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)要在每个21天周期的第1天以约600mg的固定剂量(例如以每三周约600mg的固定剂量)静脉内施用。在另一方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)要在每个21天周期的第2天以约600mg的固定剂量(例如以每三周约600mg的固定剂量)静脉内施用。类似地,在其他方面,第一给药周期包括第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3)的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗);并且第二给药周期包括至少第一剂量(C2D1)的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)。在一些方面,给药方案包括总共四次剂量的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)。在一些方面,该方法包括在或约在第一给药周期的第1天(例如,第1±1天)施用C1D1的抗CD20抗体,在或约在第一给药周期的第8天(例如,第8±1天)施用C1D2的抗CD20抗体,并且在或约在第一给药周期的第15天(例如,第15±1天)施用C1D3的抗CD20抗体。例如,要在第一给药周期的第1天以 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量向受试者静脉内施用C1D1的抗CD20抗体,要在第一给药周期的第8天以 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量向受试者静脉内施用C1D2的抗CD20抗体,并且要在第一给药周期的第15天以 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量向受试者静脉内施用C1D3的抗CD20抗体。在一些方面,该方法包括在或约在第二给药周期的第1天(例如,第1±1天)向受试者施用C2D1的抗CD20抗体。例如,要在第二给药周期的第1天以 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量向受试者静脉内施用C2D1的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)。在一些方面,C1D1、C1D2、C1D3和C2D1的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)的任一个可以分成两次剂量并在连续两天的过程中施用于受试者。

[0216] 在其它方面,第一给药周期包括第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3)的抗CD20抗体;第二给药周期包括第一剂量(C2D1)、第二剂量(C2D2)和第三剂量(C2D3)的抗CD20抗体;第三给药周期包括至少第一剂量(C3D1)和第二剂量(C3D2)的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)。在一些方面,给药方案包括总共八次剂量的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)。在一些方面,该方法包括在或约在第一给药周期的第1天(例如,第1±1天)施用C1D1的抗CD20抗体,在或约在第一给药周期的第8天(例如,第8±1天)施用C1D2的抗CD20抗体,并且在或约在第一给药周期的第15天(例如,第15±1天)施用C1D3的抗CD20抗体。例如,要在第一给药周期的第1天以 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量向受试者静脉内施用C1D1的抗CD20抗体,要在第一给药周期的第8天以 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量向受试者静脉内施用C1D2的抗CD20抗体,并且要在第一给药周期的第15天以 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量向受试者静脉内施用C1D3的抗CD20抗体。在一些方面,该方法包括在或约在第二给药周期的第1天(例如,第1±1天)向受试者施用C2D1的抗CD20抗体,在或约在第二给药周期的第8天(例如,第8±1天)向受试者施用C2D2的抗CD20抗体,并且在或约在第二给药周期的第15天(例如,第15±1天)向受试者施用C2D3的抗CD20抗体。例如,要在第二给药周期的第1天以 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量向受试者静脉内施用C2D1的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗),要在第二给药周期的第8天以 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量向受试者静脉内施用C2D2,并且要在第二给药周期的第15天以 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量向受试者静脉内施用

C2D3。在一些方面,该方法包括在或约在第三给药周期的第1天(例如,第1±1天)向受试者施用C3D1的抗CD20抗体,在或约在第三给药周期的第8天(例如,第8±1天)施用C3D2的抗CD20抗体。例如,要在第三给药周期的第1天以375mg/m²的剂量向受试者静脉内施用C3D1的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗),要在第三给药周期的第8天以375mg/m²的剂量向受试者静脉内施用C3D2。在一些方面,C1D1、C1D2、C1D3、C2D1、C2D2、C2D3、C3D1和C3D2的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)的任一个可以分成两次剂量并在连续两天的过程中施用于受试者。

[0217] 在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)和抗CD20抗体(例如达利妥昔单抗)均要在同一天施用。例如,在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)和抗CD20抗体均要在或约在给药周期1和2的各周期的第1天(例如,第1±1天)施用。在其他方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)和抗CD20抗体均要在或约在给药周期1、2和3的各周期的第1天(例如,第1±1天)施用。在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)要在抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)之前施用于受试者。在一些方面,例如,在施用抗TIGIT拮抗剂抗体之后和施用抗CD20抗体之前,该方法包括中间的第一观察期。在一些方面,该方法进一步包括施用抗CD20抗体后的第二观察期。在一些方面,该方法包括施用抗TIGIT拮抗剂抗体之后的第一观察期和施用抗CD20抗体之后的第二观察期。在一些方面,第一和第二观察期各自的长度在约30分钟至约60分钟之间。在第一观察期和第二观察期的长度各为约60分钟的方面,该方法可包括在施用抗TIGIT拮抗剂抗体和抗CD20抗体后约30±10分钟分别在第一和第二观察期内记录受试者的生命体征(例如,脉搏率、呼吸率、血压和体温)。在第一观察期和第二观察期的长度各为约30分钟的方面,该方法可包括在施用抗TIGIT拮抗剂抗体和抗CD20抗体后约15±10分钟分别在第一和第二观察期内记录受试者的生命体征(例如,脉搏率、呼吸率、血压和体温)。

[0218] 在一些方面,当抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)和抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)被安排在同一天施用时,抗CD20抗体要在一天施用,抗TIGIT拮抗剂抗体要在相连续的第二天施用。相应地,在一些方面,抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)要在抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)之前施用于受试者。例如,抗CD20抗体要在第1天施用,而抗TIGIT拮抗剂抗体要在第2天施用。在一些方面,在施用抗CD20抗体之后和施用抗TIGIT拮抗剂抗体之前,该方法包括中间的第一观察期。在一些方面,该方法包括施用抗TIGIT拮抗剂抗体后的第二观察期。在一些方面,该方法包括施用抗CD20抗体后的第一观察期以及施用抗TIGIT拮抗剂抗体后的第二观察期。在一些方面,第一和第二观察期各自的长度在约30分钟至约60分钟之间。在第一观察期和第二观察期的长度各为约60分钟的方面,该方法可包括在施用抗CD20抗体和抗TIGIT拮抗剂抗体后约30±10分钟分别在第一和第二观察期内记录受试者的生命体征(例如,脉搏率、呼吸率、血压和体温)。在第一观察期和第二观察期的长度各为约30分钟的方面,该方法可包括在施用抗CD20抗体和抗TIGIT拮抗剂抗体后约15±10分钟分别在第一和第二观察期内记录受试者的生命体征(例如,脉搏率、呼吸率、血压和体温)。

[0219] 在另一方面,本发明提供了替瑞利尤单抗和利妥昔单抗,其用于治疗患有复发性或难治性NHL的受试者的方法,其中该方法包括在包括至少第一和第二给药周期的给药方

案中向受试者施用600mg的固定剂量的替瑞利尤单抗和375mg/m²的剂量的利妥昔单抗,其中每个给药周期的长度是21天,并且其中(a)每个给药周期包括在或约在每个给药周期的第1天施用的单剂量的替瑞利尤单抗;(b)第一给药周期包括第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3)的利妥昔单抗,其中C1D1、C1D2和C1D3分别在或约在第一给药周期的第1、8和15天施用;(c)第二给药周期进一步包括在或约在第二给药周期的第1天施用的单剂量的利妥昔单抗,并且其中给药方案包括总共四次剂量的利妥昔单抗。在一些方面,给药方案包括至少12个给药周期。在一些方面,给药方案包括至少16个给药周期。

[0220] 在另一方面,本发明提供了替瑞利尤单抗和利妥昔单抗,其用于治疗患有复发性或难治性NHL的受试者的方法,其中该方法包括在包括至少第一、第二和第三给药周期的给药方案中向受试者施用600mg的固定剂量的替瑞利尤单抗和375mg/m²的剂量的利妥昔单抗,其中每个给药周期的长度是21天,并且其中(a)每个给药周期包括在或约在每个给药周期的第1天施用的单剂量的替瑞利尤单抗;(b)第一给药周期包括第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3)的利妥昔单抗,其中C1D1、C1D2和C1D3分别在或约在第一给药周期的第1、8和15天施用;(c)第二给药周期进一步包括在或约在第二给药周期的第1、8和15天施用的第一剂量(C2D1)、第二剂量(C2D2)和第三剂量(C2D3)的利妥昔单抗,和(d)第三给药周期进一步包括第一剂量(C3D1)和第二剂量(C3D2)的利妥昔单抗,其中C3D1和C3D2分别在或约在第三给药周期的第1和8天施用,并且其中给药方案包括总共八次剂量的利妥昔单抗。在一些方面,给药方案包括至少12个给药周期。在一些方面,给药方案包括至少16个给药周期。

[0221] 在另一方面,本发明提供了抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗),其制造或制备用于治疗患有癌症(例如血液癌症,例如骨髓瘤(例如多发性骨髓瘤(MM),例如复发性或难治性MM或者复发性或难治性MM)或淋巴瘤(例如非霍奇金淋巴瘤(NHL),例如复发性或难治性DLBCL或者复发性或难治性FL))的受试者的方法中使用的药物,其中该方法包括在包括至少第一和第二给药周期的给药方案中向受试者联合施用有效量的包含抗TIGIT拮抗剂抗体的药物和抗CD20抗体(例如利妥昔单抗),其中(a)包含抗TIGIT拮抗剂抗体的药物每三周施用一次;和(b)抗CD20抗体每周施用一次。在一些方面,给药方案包括至少12个给药周期。在一些方面,给药方案包括至少16个给药周期。

[0222] 在另一方面,本发明提供了抗TIGIT抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗),其制造或制备用于治疗患有癌症(例如血液癌症,例如骨髓瘤(例如多发性骨髓瘤(MM),例如复发性或难治性MM或者复发或难治性MM)或淋巴瘤(例如非霍奇金淋巴瘤(NHL),例如复发性或难治性DLBCL或者复发性或难治性FL))的受试者的方法中使用的药物,其中该方法包括在包括至少第一、第二和第三给药周期的给药方案中向受试者联合施用有效量的包含抗TIGIT拮抗剂抗体的药物和抗CD20抗体(例如利妥昔单抗),其中(a)包含抗TIGIT拮抗剂抗体的药物每三周施用一次;和(b)抗CD20抗体每周施用一次。在一些方面,给药方案包括至少12个给药周期。在一些方面,给药方案包括至少16个给药周期。

[0223] 在另一方面,本发明提供了抗CD20抗体(例如利妥昔单抗),其制造或制备用于治疗患有癌症(例如血液癌症,例如淋巴瘤(例如非霍奇金淋巴瘤(NHL),例如复发性或难治性DLBCL或者复发性或难治性FL))的受试者的方法中使用的药物,其中该方法包括在包括至少第一和第二给药周期的给药方案中向受试者联合施用有效量的抗TIGIT拮抗剂抗体和包

含抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)的药物,其中(a)抗TIGIT拮抗剂抗体每三周施用一次;和(b)包含抗CD20抗体的药物每周施用一次。在一些方面,给药方案包括至少12个给药周期。在一些方面,给药方案包括至少16个给药周期。

[0224] 在另一方面,本发明提供了抗CD20抗体(例如利妥昔单抗),其制造或制备用于治疗患有癌症(例如血液癌症,例如淋巴瘤(例如非霍奇金淋巴瘤(NHL),例如复发性或难治性DLBCL或者复发性或难治性FL))的受试者的方法中使用的药物,其中该方法包括在包括至少第一、第二和第三给药周期的给药方案中向受试者联合施用有效量的抗TIGIT拮抗剂抗体和包含抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)的药物,其中(a)抗TIGIT拮抗剂抗体每三周施用一次;和(b)包含抗CD20抗体的药物每周施用一次。在一些方面,给药方案包括至少12个给药周期。在一些方面,给药方案包括至少16个给药周期。

[0225] 在另一方面,本发明提供了抗TIGIT抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)和抗CD20拮抗剂抗体(例如利妥昔单抗),其制造或制备用于治疗患有癌症(例如血液癌症,例如淋巴瘤(例如非霍奇金淋巴瘤(NHL),例如复发或难治性DLBCL或者复发或难治性FL))的受试者的方法中使用的药物,其中该方法包括在包括至少第一和第二给药周期的给药方案中向受试者施用有效量的包含抗TIGIT拮抗剂抗体的药物和包含抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)的药物,其中(a)包含抗TIGIT拮抗剂抗体的药物每三周施用一次;和(b)包含抗CD20抗体的药物每周施用一次。在一些方面,给药方案包括至少12个给药周期。在一些方面,给药方案包括至少16个给药周期。

[0226] 在另一方面,本发明提供了抗TIGIT抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)和抗CD20拮抗剂抗体(例如利妥昔单抗),其制造或制备用于治疗患有癌症(例如血液癌症,例如淋巴瘤(例如非霍奇金淋巴瘤(NHL),例如复发或难治性DLBCL或者复发或难治性FL))的受试者的方法中使用的药物,其中该方法包括在包括至少第一、第二和第三给药周期的给药方案中向受试者施用有效量的包含抗TIGIT拮抗剂抗体的药物和包含抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)的药物,其中(a)包含抗TIGIT拮抗剂抗体的药物每三周施用一次;和(b)包含抗CD20抗体的药物每周施用一次。在一些方面,给药方案包括至少12个给药周期。在一些方面,给药方案包括至少16个给药周期。

[0227] 在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)的有效量是固定剂量每三周约30mg至约1200mg(例如约30mg至约1100mg,例如约60mg至约1000mg,例如约100mg至约900mg,例如约200mg至约800mg,例如约300mg至约800mg,例如约400mg至约800mg,例如约400mg至约750mg,例如约450mg至约750mg,例如约500mg至约700mg,例如约550mg至约650mg,例如600mg $\pm$ 10mg,例如600 $\pm$ 6mg,例如600 $\pm$ 5mg,例如600 $\pm$ 3mg,例如600 $\pm$ 1mg,例如600 $\pm$ 0.5mg,例如600mg)。在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)的有效量是固定剂量每三周约30mg至约600mg(例如约50mg至约600mg,例如约60mg至约600mg,例如约100mg至约600mg,例如约200mg至约600mg,例如约200mg至约550mg,例如约250mg至约500mg,例如约300mg至约450mg,例如约350mg至约400mg,例如约375mg)。在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)的有效量是每三周约600mg的固定剂量。在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)的有效量是600mg的固定剂量。

[0228] 在一些方面,抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)的有效量是在约250mg/m²至约500mg/m²之间的剂量(例如约250mg/m²至约450mg/m²之间、例如约250mg/m²至约400mg/m²之间、例如约300mg/m²至约400mg/m²之间、例如约325mg/m²至约400mg/m²之间、例如约350mg/m²至约400mg/m²之间、例如约350mg/m²至约375mg/m²之间、例如约375±2mg/m²、约375±1mg/m²、约375±0.5mg/m²、约375±0.2mg/m²、或约375±0.1mg/m²、例如约375mg/m²)。在一些方面,抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)的有效量是约375mg/m²的剂量。

[0229] 在本发明的任何用途中,(a)抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)和包含抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)的药物,(b)抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)和包含抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)的药物,或(c)包含抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)的药物和包含抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)的药物要在包括至少第一和第二给药周期(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50个或更多个给药周期)的给药方案中施用。在其它方面,(a)抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)和包含抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)的药物,(b)抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)和包含抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)的药物,或(c)包含抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)的药物和包含抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)的药物要在包括至少第一、第二和第三给药周期(例如,3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50个或更多个给药周期)的给药方案中施用。在其他方面,给药方案包括至少12个给药周期。在其他方面,给药方案包括至少16个给药周期。在一些方面,继续进行药物的给药周期直到临床益处丧失(例如,确诊的疾病进展、耐药性、死亡或不可接受的毒性),该药物包括(a)抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)和包含抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)的药物,(b)抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)和包含抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)的药物,或(c)包含抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)的药物和包含抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)的药物。在一些方面,每个给药周期的长度为约18至24天(例如,15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、22天、23天或24天)。在一些方面,每个给药周期的长度为约21天。

[0230] 在一些方面,给药方案的每个给药周期包括单剂量的抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)或其药物。在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)或其药物要在或约在每个给药周期的第1天(例如,第1±1天)施用。例如,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)或其药物要在每个21天周期的第1天以约600mg的固定剂量(例如以每三周约600mg的固定剂量)静脉内施用。抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)或其药物,在另一方面要在每个21天周期的第2天以约600mg的固定剂量(例如以每三周约600mg的固定剂量)静脉内施用。类似地,在其他方面,第一给药周期包括第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3)的抗CD20

抗体(例如利妥昔单抗)或其药物;并且第二给药周期包括至少第一剂量(C2D1)的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)或其药物。在一些方面,给药方案包括总共四次剂量的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)或其药物。在一些方面,该方法包括在或约在第一给药周期的第1天(例如,第1±1天)施用C1D1的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)或其药物,在或约在第一给药周期的第8天(例如,第8±1天)施用C1D2的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)或其药物,并且在或约在第一给药周期的第15天(例如,第15±1天)施用C1D3的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)或其药物。例如,要在第一给药周期的第1天以375mg/m²的剂量向受试者静脉内施用C1D1的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)或其药物,要在第一给药周期的第8天以375mg/m²的剂量向受试者静脉内施用C1D2的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)或其药物,并且要在第一给药周期的第15天以375mg/m²的剂量向受试者静脉内施用C1D3的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)或其药物。在一些方面,该方法包括在或约在第二给药周期的第1天(例如,第1±1天)向受试者施用C2D1的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)或其药物。例如,要在第二给药周期的第1天以375mg/m²的剂量向受试者静脉内施用C2D1的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)或其药物。在一些方面,C1D1、C1D2、C1D3和C2D1的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)的任一个或其药物可以分成两次剂量并在连续两天的过程中施用于受试者。

[0231] 在其它方面,第一给药周期包括第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3)的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)或其药物;第二给药周期包括第一剂量(C2D1)、第二剂量(C2D2)和第三剂量(C2D3)的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)或其药物;并且第三给药周期包括至少第一剂量(C3D1)和第二剂量(C3D2)的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)或其药物。在一些方面,给药方案包括总共八次剂量的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)或其药物。在一些方面,该方法包括在或约在第一给药周期的第1天(例如,第1±1天)施用C1D1的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)或其药物,在或约在第一给药周期的第8天(例如,第8±1天)施用C1D2的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)或其药物,并且在或约在第一给药周期的第15天(例如,第15±1天)施用C1D3的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)或其药物。例如,要在第一给药周期的第1天以375mg/m²的剂量向受试者静脉内施用C1D1的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)或其药物,要在第一给药周期的第8天以375mg/m²的剂量向受试者静脉内施用C1D2的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)或其药物,并且要在第一给药周期的第15天以375mg/m²的剂量向受试者静脉内施用C1D3的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)或其药物。在一些方面,该方法包括在或约在第二给药周期的第1天(例如,第1±1天)向受试者施用C2D1的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)或其药物,在或约在第二给药周期的第8天(例如,第8±1天)向受试者施用C2D2的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)或其药物,并且在或约在第二给药周期的第15天(例如,第15±1天)向受试者施用C2D3的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)或其药物。例如,要在第二给药周期的第1天以375mg/m²的剂量向受试者静脉内施用C2D1的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)或其药物,要在第二给药周期的第8天以375mg/m²的剂量向受试者静脉内施用C2D2的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)或其药物,并且要在第二给药周期的第15天以375mg/m²的剂量向受试者静脉内施用C2D3的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)或其药物。在一些方面,该方法包括在或约在第三给药周期的第1天(例如,第1±1天)向受试者施用C3D1的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)或其药物,并且在或约在第三给药周期的第8天(例如,第8±1天)施用C3D2的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)或其药物。例如,要在第三给药周期的第1天以375mg/m²的

剂量向受试者静脉内施用C3D1的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)或其药物,并且要在第三给药周期的第8天以 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量向受试者静脉内施用C3D2的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)或其药物。在一些方面,C1D1、C1D2、C1D3、C2D1、C2D2、C2D3、C3D1和C3D2的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)中的任一个或其药物的可以分成两次剂量并在连续两天的过程中施用于受试者。

[0232] 在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)和抗CD20抗体(例如达利妥昔单抗)均要在同一天施用。例如,在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)和抗CD20抗体均要在或约在给药周期1和2的各周期的第1天(例如,第 1 ± 1 天)施用。在其他方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)和抗CD20抗体均要在或约在给药周期1、2和3的各周期的第1天(例如,第 1 ± 1 天)施用。在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)要在抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)之前施用于受试者。在一些方面,例如,在施用抗TIGIT拮抗剂抗体之后和施用抗CD20抗体之前,该方法包括中间的第一观察期。在一些方面,该方法进一步包括施用抗CD20抗体后的第二观察期。在一些方面,该方法包括施用抗TIGIT拮抗剂抗体之后的第一观察期和施用抗CD20抗体之后的第二观察期。在一些方面,第一和第二观察期各自的长度在约30分钟至约60分钟之间。在第一观察期和第二观察期的长度各为约60分钟的方面,该方法可包括在施用该抗TIGIT拮抗剂抗体和该抗CD20抗体后约 30 ± 10 分钟分别在第一和第二观察期内记录受试者的生命体征(例如,脉搏率、呼吸率、血压和体温)。在第一观察期和第二观察期的长度各为约30分钟的方面,该方法可包括在施用该抗TIGIT拮抗剂抗体和该抗CD20抗体后约 15 ± 10 分钟分别在第一和第二观察期内记录受试者的生命体征(例如,脉搏率、呼吸率、血压和体温)。

[0233] 在一些方面,当抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)和抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)被安排在同一天施用时,抗CD20抗体在一天施用,抗TIGIT拮抗剂抗体在相连续的第二天施用。相应地,在一些方面,抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)在抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)之前施用于受试者。例如,抗CD20抗体可以在第1天施用,而抗TIGIT拮抗剂抗体可以在第2天施用。在一些方面,在施用抗CD20抗体之后和施用抗TIGIT拮抗剂抗体之前,该方法包括中间的第一观察期。在一些方面,该方法包括施用抗TIGIT拮抗剂抗体后的第二观察期。在一些方面,该方法包括施用抗CD20抗体后的第一观察期以及施用抗TIGIT拮抗剂抗体后的第二观察期。在一些方面,第一和第二观察期各自的长度在约30分钟至约60分钟之间。在第一观察期和第二观察期的长度各为约60分钟的方面,该方法可包括在施用抗CD20抗体和抗TIGIT拮抗剂抗体后约 30 ± 10 分钟分别在第一和第二观察期内记录受试者的生命体征(例如,脉搏率、呼吸率、血压和体温)。在第一观察期和第二观察期的长度各为约30分钟的方面,该方法可包括在施用抗CD20抗体和抗TIGIT拮抗剂抗体后约 15 ± 10 分钟分别在第一和第二观察期内记录受试者的生命体征(例如,脉搏率、呼吸率、血压和体温)。

[0234] 在另一方面,本发明提供了替瑞利尤单抗,其制造或制备用于治疗患有复发性或难治性NHL的受试者的方法中使用的药物,其中该方法包括在包括至少第一和第二给药周期的给药方案中向受试者联合施用600mg的固定剂量的包含替瑞利尤单抗的药物和 $375\text{mg}/$

m^2 的剂量的利妥昔单抗,其中每个给药周期的长度是21天,并且其中(a)每个给药周期包括在或约在每个给药周期的第1天施用的单剂量的包含替瑞利尤单抗的药物;(b)第一给药周期包括第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3)的利妥昔单抗,其中C1D1、C1D2和C1D3分别在或约在第一给药周期的第1、8和15天施用;和(c)第二给药周期进一步包括在或约在第二给药周期的第1天施用的单剂量的利妥昔单抗,并且其中给药方案包括总共四次剂量的利妥昔单抗。在一些方面,给药方案包括至少12个给药周期。在一些方面,给药方案包括至少16个给药周期。

[0235] 在另一方面,本发明提供了替瑞利尤单抗,其制造或制备用于治疗患有复发性或难治性NHL的受试者的方法中使用的药物,其中该方法包括在包括至少第一、第二和第三给药周期的给药方案中向受试者联合施用600mg的固定剂量的包含替瑞利尤单抗的药物和 $375mg/m^2$ 的剂量的利妥昔单抗,其中每个给药周期的长度是21天,并且其中(a)每个给药周期包括在或约在每个给药周期的第1天施用的单剂量的包含替瑞利尤单抗的药物;(b)第一给药周期包括第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3)的利妥昔单抗,其中C1D1、C1D2和C1D3分别在或约在第一给药周期的第1、8和15天施用;(c)第二给药周期进一步包括第一剂量(C2D1)、第二剂量(C2D2)和第三剂量(C2D3)的利妥昔单抗,其中C2D1、C2D2和C2D3分别在或约在第二给药周期的第1、8和15天施用;和(d)第三给药周期进一步包括第一剂量(C3D1)和第二剂量(C3D2)的利妥昔单抗,其中C3D1和C3D2分别在或约在第三给药周期的第1和8天施用,并且其中给药方案包括总共八次剂量的利妥昔单抗。在一些方面,给药方案包括至少12个给药周期。在一些方面,给药方案包括至少16个给药周期。

[0236] 在另一方面,本发明提供了利妥昔单抗,其制造或制备用于治疗患有复发性或难治性NHL的受试者的方法中使用的药物,其中该方法包括在包括至少第一和第二给药周期的给药方案中向受试者联合施用600mg的固定剂量的替瑞利尤单抗和 $375mg/m^2$ 的剂量的包含利妥昔单抗的药物,其中每个给药周期的长度是21天,并且其中(a)每个给药周期包括在或约在每个给药周期的第1天施用的单剂量的替瑞利尤单抗;(b)第一给药周期包括第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3)的包含利妥昔单抗的药物,其中C1D1、C1D2和C1D3分别在或约在第一给药周期的第1、8和15天施用;和(c)第二给药周期进一步包括在或约在第二给药周期的第1天施用的单剂量的包含利妥昔单抗的药物,并且其中给药方案包括总共四次剂量的包含利妥昔单抗的药物。在一些方面,给药方案包括至少12个给药周期。在一些方面,给药方案包括至少16个给药周期。

[0237] 在另一方面,本发明提供了利妥昔单抗,其制造或制备用于治疗患有复发性或难治性NHL的受试者的方法中使用的药物,其中该方法包括在包括至少第一、第二和第三给药周期的给药方案中向受试者联合施用600mg的固定剂量的替瑞利尤单抗和 $375mg/m^2$ 的剂量的包含利妥昔单抗的药物,其中每个给药周期的长度是21天,并且其中(a)每个给药周期包括在或约在每个给药周期的第1天施用的单剂量的替瑞利尤单抗;(b)第一给药周期包括第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3)的包含利妥昔单抗的药物,其中C1D1、C1D2和C1D3分别在或约在第一给药周期的第1、8和15天施用;(c)第二给药周期进一步包括第一剂量(C2D1)、第二剂量(C2D2)和第三剂量(C2D3)的包含利妥昔单抗的药物,其中C2D1、C2D2和C2D3分别在或约在第二给药周期的第1、8和15天施用;和(d)第三给药周期进一步包括第一剂量(C3D1)和第二剂量(C3D2)的包含利妥昔单抗的药物,其中C3D1和C3D2在或约在

第三给药周期的第1和8天施用,并且其中给药方案包括总共八次剂量的包含利妥昔单抗的药物。在一些方面,给药方案包括至少12个给药周期。在一些方面,给药方案包括至少16个给药周期。

[0238] 在另一方面,本发明提供了替瑞利尤单抗和利妥昔单抗,其制造或制备用于治疗患有复发性或难治性NHL的受试者的方法中使用的药物,其中该方法包括在包括至少第一和第二给药周期的给药方案中向受试者联合施用600mg的固定剂量的包含替瑞利尤单抗的药物和375mg/m²的剂量的包含利妥昔单抗的药物,其中每个给药周期的长度是21天,并且其中(a)每个给药周期包括在或约在每个给药周期的第1天施用的单剂量的包含替瑞利尤单抗的药物;(b)第一给药周期包括第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3)的包含利妥昔单抗的药物,其中C1D1、C1D2和C1D3分别在或约在第一给药周期的第1、8和15天施用;和(c)第二给药周期进一步包括在或约在第二给药周期的第1天施用的单剂量的包含利妥昔单抗的药物,并且其中给药方案包括总共四次剂量的包含利妥昔单抗的药物。在一些方面,给药方案包括至少12个给药周期。在一些方面,给药方案包括至少16个给药周期。

[0239] 在另一方面,本发明提供了替瑞利尤单抗和利妥昔单抗,其制造或制备用于治疗患有复发性或难治性NHL的受试者的方法中使用的药物,其中该方法包括在包括至少第一、第二和第三给药周期的给药方案中向受试者联合施用600mg的固定剂量的包含替瑞利尤单抗的药物和375mg/m²的剂量的包含利妥昔单抗的药物,其中每个给药周期的长度是21天,并且其中(a)每个给药周期包括在或约在每个给药周期的第1天施用的单剂量的包含替瑞利尤单抗的药物;(b)第一给药周期包括第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3)的包含利妥昔单抗的药物,其中C1D1、C1D2和C1D3分别在或约在第一给药周期的第1、8和15天施用;(c)第二给药周期进一步包括第一剂量(C2D1)、第二剂量(C2D2)和第三剂量(C2D3)的包含利妥昔单抗的药物,其中C2D1、C2D2和C2D3分别在或约在第二给药周期的第1、8和15天施用;和(d)第三给药周期进一步包括至少第一剂量(C3D1)和第二剂量(C3D2)的包含利妥昔单抗的药物,其中C3D1和C3D2分别在或约在第三给药周期的第1和8天施用,并且其中给药方案包括总共八次剂量的包含利妥昔单抗的药物。在一些方面,给药方案包括至少12个给药周期。在一些方面,给药方案包括至少16个给药周期。

[0240] 在本文所述的任何方法、用途和组合物中,受试者对抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)具有输注相关反应。在这些方面,该方法进一步包括在随后施用抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)之前向受试者施用抗组胺剂(例如苯海拉明)和/或解热剂(例如对乙酰氨基酚)。

[0241] 在本文所述的任何方法、用途和组合物中,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)或其药物,和抗CD38抗体(例如达雷木单抗)或其药物用于治疗患有血液癌症的受试者。在一些方面,血液癌症是骨髓瘤。在一些方面骨髓瘤是多发性骨髓瘤(MM)。在一些方面,MM是复发性或难治性MM。在一些方面,受试者患有反复性或复发性MM,其没有针对MM的适合且可用的既定疗法,或对那些既定疗法不耐受。在一些方面,受试者已接受至少三种在先治疗方案(例如,包括至少一种含有蛋白酶体抑制剂的在先方案、至少一种含有免疫调节药物的在先方案和至少一种含有抗CD38抗体的在先方案)。在一些方面,可测量的疾病被定义为具有以下一项或多项的受试者:(a)血清单克隆蛋白(M

蛋白) $\geq 0.5\text{g/dL}$ $\geq 5\text{g/L}$; (b) 尿M蛋白 $\geq 200\text{mg/24hr}$; 和/或 (c) 血清游离轻链 (SFLC) 测定: 涉及的SFLC $\geq 10\text{mg/dL}$ ($\geq 100\text{mg/L}$) 和异常SFLC比率 (<0.26 或 >1.65)。

[0242] 在一些方面, 患者的总血红蛋白 $\geq 8\text{g/dL}$ 和血清肌酐 $\leq 2.0\text{mg/dL}$ 和肌酐清除率 $\geq 30\text{mL/min}$ (计算的, 或每24小时尿液收集)。在一些方面, 受试者没有原发性或继发性浆细胞白血病, 定义为绝对浆细胞计数超过 $2000/\mu\text{L}$ 或外周血白细胞的20%

[0243] 在本文所述的任何方法、用途和组合物中, 抗TIGIT拮抗剂抗体 (例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体, 例如替瑞利尤单抗) 或其药物, 和抗CD20抗体 (例如利妥昔单抗) 或其药物用于治疗患有血液癌症的受试者。在一些方面, 血液癌症是淋巴瘤。在一些方面淋巴瘤是非霍奇金淋巴瘤 (NHL)。在一些方面, NHL是复发性或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL)。在其他方面, NHL是复发性或难治性滤泡性淋巴瘤 (FL)。在一些方面, 受试者具有组织学证明的DLBCL或转化的FL病史, 并且在至少两种在先全身治疗方案 (例如, 包括至少一种含有蒽环类药物的在先方案, 以及至少一种含有抗CD20导向疗法的在先方案) 后复发或没有应答, 并且不存在具有治愈意图或更高优先级的合适疗法 (例如, 标准化疗、自体SCT)。在一些方面, 受试者具有至少一个二维可测量病灶 (通过计算机断层扫描[CT]扫描, 其最大尺寸 $>1.5\text{cm}$)。在其他方面, 受试者没有CNS淋巴瘤的现病或病史。在一些方面, 受试者的总血红蛋白 $\geq 9\text{g/dL}$ 和血清肌酐 $\leq \text{ULN}$ 或估计的肌酐CL $\geq 60\text{mL/min}$ 。

[0244] 在本文所述的任何方法、用途或组合物的一些方面, 受试者具有0或1的东部肿瘤合作组 (ECOG) 表现状态 (PS) 和 ≥ 12 周的预期寿命。在一些方面, 受试者具有 $\leq 3\text{x}$ 正常上限 (ULN) 的AST和ALT, 以及 $\leq 1.5\text{x}$ ULN的总血清胆红素和 $\leq 2.5\text{x}$ ULN的碱性磷酸酶。在一些方面, 受试者具有 $\geq 75,000/\mu\text{L}$ 的血小板计数和 $\geq 1000/\mu\text{L}$ 的ANC。在一些方面, 在本文所述使用的任何方法、用途或组合物中, 受试者没有活动性爱泼斯坦-巴尔病毒 (EBV) 感染或已知或怀疑的慢性活动性EBV感染。在一些方面, 受试者对EBV IgM呈阴性和/或通过EBV PCR检测呈阴性。在一些方面, 受试者对EBV IgM呈阴性和/或通过EBV PCR检测呈阴性, 并且对EBV IgG呈阳性和/或对爱泼斯坦-巴尔病毒核抗原 (EBNA) 呈阳性。在其他方面, 受试者对EBV IgG呈阴性和/或对EBNA呈阴性。在一些方面, 患者在施用抗TIGIT拮抗剂抗体、抗CD38抗体和/或抗CD20抗体之前4周内未使用任何化学疗法、单克隆抗体、放射免疫缀合物、抗体-药物缀合物、激素疗法和/或放射疗法。

[0245] 在一些方面, 在本文所述的任何方法、用途或组合物中, 施用抗TIGIT拮抗剂抗体和抗CD38抗体或抗CD20抗体导致临床应答。在一些方面, 临床反答应是受试者的客观应答率 (ORR)、客观应答持续时间 (DOR) 和/或无进展生存 (PFS) 与参考ORR、DOR和/或PFS相比增加。在一些方面, 参考ORR、DOR和/或PFS可以来自参考群体。在一些方面, 参考群体可以例如是 (a) 接受过抗TIGIT拮抗剂抗体但没接受抗CD38抗体或抗CD20抗体的患者群体, 或 (b) 接受过抗CD38抗体或抗CD20抗体但没接受抗TIGIT拮抗剂抗体的患者群体。在一些方面, ORR、DOR和PFS使用国际骨髓瘤工作组统一应答 (IMWG) 标准进行评估。在其他方面, 使用恶性淋巴瘤的卢加诺应答标准 (卢加诺分类) 评估ORR、DOR和PFS。在一些方面, 可以在周期1-21中的各周期筛查期间, 治疗中断时评估ORR。

[0246] 在另一方面, 本文描述的本发明的治疗方法和用途包括在包括一个或多个给药周期的给药方案中向患有癌症 (例如, 血液癌症 (例如, 骨髓瘤 (例如, 多发性骨髓瘤 (MM), 例如复发性或难治性MM) 或淋巴瘤 (例如, 非霍奇金淋巴瘤 (NHL), 例如复发性或难治性弥漫性大

B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 或者复发性或难治性滤泡性淋巴瘤 (FL)) 的受试者施用有效量的抗 TIGIT 拮抗剂抗体 (例如, 本文所述的抗 TIGIT 拮抗剂抗体, 例如替瑞利尤单抗), 其中抗 TIGIT 拮抗剂抗体每三周施用一次, 从而治疗受试者。在一些方面, 抗 TIGIT 拮抗剂抗体 (例如, 本文所述的抗 TIGIT 拮抗剂抗体, 例如替瑞利尤单抗) 作为单一疗法施用。

[0247] 在一些方面, 抗 TIGIT 拮抗剂抗体 (例如, 本文公开的抗 TIGIT 拮抗剂抗体, 例如替瑞利尤单抗) 的有效量是固定剂量每三周约 30mg 至约 1200mg (例如约 30mg 至约 1100mg, 例如约 60mg 至约 1000mg, 例如约 100mg 至约 900mg, 例如约 200mg 至约 800mg, 例如约 300mg 至约 800mg, 例如约 400mg 至约 800mg, 例如约 400mg 至约 750mg, 例如约 450mg 至约 750mg, 例如约 500mg 至约 700mg, 例如约 550mg 至约 650mg, 例如 600mg $\pm$ 10mg, 例如 600 $\pm$ 6mg, 例如 600 $\pm$ 5mg, 例如 600 $\pm$ 3mg, 例如 600 $\pm$ 1mg, 例如 600 $\pm$ 0.5mg, 例如 600mg)。在一些方面, 抗 TIGIT 拮抗剂抗体 (例如, 本文公开的抗 TIGIT 拮抗剂抗体, 例如替瑞利尤单抗) 的有效量是固定剂量每三周约 30mg 至约 600mg (例如约 50mg 至约 600mg, 例如约 60mg 至约 600mg, 例如约 100mg 至约 600mg, 例如约 200mg 至约 600mg, 例如约 200mg 至约 550mg, 例如约 250mg 至约 500mg, 例如约 300mg 至约 450mg, 例如约 350mg 至约 400mg, 例如约 375mg)。在一些方面, 抗 TIGIT 拮抗剂抗体 (例如, 本文公开的抗 TIGIT 拮抗剂抗体, 例如替瑞利尤单抗) 的有效量是每三周约 600mg 的固定剂量。在一些方面, 抗 TIGIT 拮抗剂抗体 (例如, 本文公开的抗 TIGIT 拮抗剂抗体, 例如替瑞利尤单抗) 的有效量是 600mg 的固定剂量。

[0248] 在本发明的任何方法和用途中, 抗 TIGIT 拮抗剂抗体 (例如, 本文公开的抗 TIGIT 拮抗剂抗体, 例如替瑞利尤单抗) 可以在包括一个或多个给药周期 (例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49 或 50 个或更多个给药周期) 的给药方案中施用。在其他方面, 给药方案包括至少 9 个给药周期。在其他方面, 给药方案包括至少 12 个给药周期。在其他方面, 给药方案包括至少 16 个给药周期。在一些方面, 抗 TIGIT 拮抗剂抗体 (例如, 本文公开的抗 TIGIT 拮抗剂抗体, 例如替瑞利尤单抗) 的给药周期持续直到临床益处丧失 (例如, 确认的疾病进展、耐药性、死亡或不可接受的毒性)。在一些方面, 每个给药周期的长度为约 18 至 24 天 (例如, 15 天、16 天、17 天、18 天、19 天、20 天、21 天、22 天、23 天或 24 天)。在一些方面, 每个给药周期的长度为约 21 天。

[0249] 在一些方面, 抗 TIGIT 拮抗剂抗体 (例如, 本文公开的抗 TIGIT 拮抗剂抗体, 例如替瑞利尤单抗) 在每个给药周期的约第 1 天 (例如, 第 1 $\pm$ 1 天) 施用。例如, 抗 TIGIT 拮抗剂抗体 (例如, 本文公开的抗 TIGIT 拮抗剂抗体, 例如替瑞利尤单抗) 在每个 21 天周期的第 1 天以约 600mg 的固定剂量 (例如以每三周约 600mg 的固定剂量) 静脉内施用。在另一方面, 抗 TIGIT 拮抗剂抗体 (例如, 本文公开的抗 TIGIT 拮抗剂抗体, 例如替瑞利尤单抗) 在每个 21 天周期的第 2 天以约 600mg 的固定剂量 (例如以每三周约 600mg 的固定剂量) 静脉内施用。

[0250] 在一些方面, 在施用抗 TIGIT 拮抗剂抗体之后, 该方法包括观察期。在一些方面, 观察期的长度在约 30 分钟至约 60 分钟之间。在观察期为约 60 分钟的方面, 该方法可包括在施用抗 TIGIT 拮抗剂抗体后约 30 $\pm$ 10 分钟在观察期内记录受试者的生命体征 (例如, 脉搏率、呼吸率、血压和体温)。在观察期为约 30 分钟的方面, 该方法可包括在施用抗 TIGIT 拮抗剂抗体后约 15 $\pm$ 10 分钟在观察期内记录受试者的生命体征 (例如, 脉搏率、呼吸率、血压和体温)。

[0251] 在另一方面,本发明提供了一种治疗患有复发性或难治性MM的受试者的方法,通过在包括一个或多个给药周期的给药方案中向受试者施用600mg的固定剂量的替瑞利尤单抗,其中每个给药周期的长度为21天,并且其中替瑞利尤单抗在或约在每个给药周期的第1天施用。在一些方面,给药方案包括至少12个给药周期。在其他方面,给药方案包括至少16个给药周期。在一些方面,替瑞利尤单抗作为单一疗法施用。

[0252] 在另一方面,本发明提供了一种治疗患有复发性或难治性NHL的受试者的方法,通过在包括一个或多个给药周期的给药方案中向受试者施用600mg的固定剂量的替瑞利尤单抗,其中每个给药周期的长度为21天,并且其中替瑞利尤单抗在或约在每个给药周期的第1天施用。在一些方面,给药方案包括至少12个给药周期。在其他方面,给药方案包括至少16个给药周期。在一些方面,替瑞利尤单抗作为单一疗法施用。

[0253] 在另一方面,本发明提供了抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文所述的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗),其用于治疗患有癌症(例如,血液癌症(例如,骨髓瘤(例如,多发性骨髓瘤(MM),例如,复发性或难治性MM)或淋巴瘤(例如,非霍奇金淋巴瘤(NHL),例如,复发性或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)或者复发或难治性滤泡性淋巴瘤(FL)))的受试者的方法,其中该方法包括在包括一个或多个给药周期的给药方案中向受试者施用有效量的抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文所述的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗),其中抗TIGIT拮抗剂抗体每三周施用一次。在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文所述的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)要作为单一疗法施用。

[0254] 在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)的有效量是固定剂量每三周约30mg至约1200mg(例如约30mg至约1100mg,例如约60mg至约1000mg,例如约100mg至约900mg,例如约200mg至约800mg,例如约300mg至约800mg,例如约400mg至约800mg,例如约400mg至约750mg,例如约450mg至约750mg,例如约500mg至约700mg,例如约550mg至约650mg,例如600mg $\pm$ 10mg,例如600 $\pm$ 6mg,例如600 $\pm$ 5mg,例如600 $\pm$ 3mg,例如600 $\pm$ 1mg,例如600 $\pm$ 0.5mg,例如600mg)。在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)的有效量是固定剂量每三周约30mg至约600mg(例如约50mg至约600mg,例如约60mg至约600mg,例如约100mg至约600mg,例如约200mg至约600mg,例如约200mg至约550mg,例如约250mg至约500mg,例如约300mg至约450mg,例如约350mg至约400mg,例如约375mg)。在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)的有效量是每三周约600mg的固定剂量。在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)的有效量是600mg的固定剂量。

[0255] 在本发明的任何用途中,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)要在包括一个或多个给药周期的(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50个或更多个给药周期)给药方案中施用。在其他方面,给药方案包括至少9个给药周期。在其他方面,给药方案包括至少12个给药周期。在其他方面,给药方案包括至少16个给药周期。在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)的给药周期持续直到临床益处丧失(例如,确认的疾病进展、耐药性、死亡或不可接受的毒性)。在一些方面,每个给药周期的长

度为约18至24天(例如,15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、22天、23天或24天)。在一些方面,每个给药周期的长度为约21天。

[0256] 在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)要在或约在每个给药周期的第1天(例如,第 1 ± 1 天)施用。例如,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)要在每个21天周期的第1天以约600mg的固定剂量(例如以每三周约600mg的固定剂量)静脉内施用。在另一方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)要在每个21天周期的第2天以约600mg的固定剂量(例如以每三周约600mg的固定剂量)静脉内施用。

[0257] 在一些方面,在施用抗TIGIT拮抗剂抗体之后,该方法包括观察期。在一些方面,观察期的长度在约30分钟至约60分钟之间。在观察期为约60分钟的方面,该方法可包括在施用抗TIGIT拮抗剂后约 30 ± 10 分钟在观察期内记录受试者的生命体征(例如,脉搏率、呼吸率、血压和体温)。在观察期为约30分钟的方面,该方法可包括在施用抗TIGIT拮抗剂抗体后约 15 ± 10 分钟在观察期内记录受试者的生命体征(例如,脉搏率、呼吸率、血压和体温)。

[0258] 在另一方面,本发明提供了替瑞利尤单抗,其用于治疗患有复发性或难治性MM的受试者的方法,其中该方法包括在包括一个或多个给药周期的给药方案中向受试者施用600mg的固定剂量的替瑞利尤单抗,其中每个给药周期的长度为21天,并且其中替瑞利尤单抗在或约在每个给药周期的第1天施用。在一些方面,给药方案包括至少12个给药周期。在其他方面,给药方案包括至少16个给药周期。在一些方面,替瑞利尤单抗要作为单一疗法施用。

[0259] 在另一方面,本发明提供了替瑞利尤单抗,其用于治疗患有复发性或难治性NHL的受试者的方法,其中该方法包括在包括一个或多个给药周期的给药方案中向受试者施用600mg的固定剂量的替瑞利尤单抗,其中每个给药周期的长度为21天,并且其中替瑞利尤单抗在或约在每个给药周期的第1天施用。在一些方面,给药方案包括至少12个给药周期。在其他方面,给药方案包括至少16个给药周期。在一些方面,替瑞利尤单抗要作为单一疗法施用。

[0260] 在另一方面,本发明提供了抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文所述的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)在制造或制备用于治疗患有癌症(例如,血液癌症(例如,骨髓瘤(例如,多发性骨髓瘤(MM),例如,复发性或难治性MM)或淋巴瘤(例如,非霍奇金淋巴瘤(NHL),例如,复发性或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)或者复发或难治性滤泡性淋巴瘤(FL)))的受试者的方法中使用的药物中的用途,其中该方法包括在包括一个或多个给药周期的给药方案中向受试者施用有效量的包含抗TIGIT拮抗剂抗体的药物,其中包含抗TIGIT拮抗剂抗体的药物每三周施用一次。在一些方面,包含抗TIGIT拮抗剂抗体的药物(例如,本文所述包括的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)要作为单一疗法施用。

[0261] 在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)的有效量是固定剂量每三周约30mg至约1200mg(例如约30mg至约1100mg,例如约60mg至约1000mg,例如约100mg至约900mg,例如约200mg至约800mg,例如约300mg至约800mg,例如约400mg至约800mg,例如约400mg至约750mg,例如约450mg至约750mg,例如约500mg至约700mg,例如约550mg至约650mg,例如600mg $\pm$ 10mg,例如600 $\pm$ 6mg,例如600 $\pm$ 5mg,例如600 $\pm$ 3mg,例如600 $\pm$ 1mg,例如600 $\pm$ 0.5mg,例如600mg)。在一些方面,抗TIGIT拮

抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)的有效量是固定剂量每三周约30mg至约600mg(例如约50mg至约600mg,例如约60mg至约600mg,例如约100mg至约600mg,例如约200mg至约600mg,例如约200mg至约550mg,例如约250mg至约500mg,例如约300mg至约450mg,例如约350mg至约400mg,例如约375mg)。在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)的有效量是每三周约600mg的固定剂量。在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)的有效量是600mg的固定剂量。

[0262] 在本发明的任何用途中,包含抗TIGIT拮抗剂抗体的药物(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)要在包括一个或多个给药周期(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50个或更多个给药周期)的给药方案中施用。在其他方面,给药方案包括至少9个给药周期。在其他方面,给药方案包括至少12个给药周期。在其他方面,给药方案包括至少16个给药周期。在一些方面,包含抗TIGIT拮抗剂抗体的药物(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)的给药周期持续直到临床益处丧失(例如,确认的疾病进展、耐药性、死亡或不可接受的毒性)。在一些方面,每个给药周期的长度为约18至24天(例如,15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、22天、23天或24天)。在一些方面,每个给药周期的长度为约21天。

[0263] 在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)或其药物要在或约在每个给药周期的第1天(例如,第1±1天)施用。例如,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)或其药物要在每个21天周期的第1天以约600mg的固定剂量(例如以每三周约600mg的固定剂量)静脉内施用。在另一方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)或其药物要在每个21天周期的第2天以约600mg的固定剂量(例如以每三周约600mg的固定剂量)静脉内施用。

[0264] 在一些方面,在施用抗TIGIT拮抗剂抗体之后,该方法包括观察期。在一些方面,观察期的长度在约30分钟至约60分钟之间。在观察期为约60分钟的方面,该方法可包括在施用抗TIGIT拮抗剂抗体后约30±10分钟在观察期内记录受试者的生命体征(例如,脉搏率、呼吸率、血压和体温)。在观察期为约30分钟的方面,该方法可包括在施用抗TIGIT拮抗剂抗体后约15±10分钟在观察期内记录受试者的生命体征(例如,脉搏率、呼吸率、血压和体温)。

[0265] 在另一方面,本发明提供了替瑞利尤单抗,其制造或制备用于治疗患有复发性或难治性MM的受试者的方法中使用的药物,其中该方法包括在包括一个或多个给药周期的给药方案中向受试者施用600mg的包含抗TIGIT拮抗剂抗体的药物,其中包含抗TIGIT拮抗剂抗体的药物每三周使用一次。在一些方面,给药方案包括至少12个给药周期。在其他方面,给药方案包括至少16个给药周期。在一些方面,包含替瑞利尤单抗的药物要作为单一疗法施用。

[0266] 在另一方面,本发明提供了替瑞利尤单抗,其制造或制备用于治疗患有复发性或难治性NHL的受试者的方法中使用的药物,其中该方法包括在包括一个或多个给药周期的给药方案中向受试者施用600mg的包含抗TIGIT拮抗剂抗体的药物,其中包含抗TIGIT拮抗

剂抗体的药物每三周使用一次。在一些方面,给药方案包括至少12个给药周期。在其他方面,给药方案包括至少16个给药周期。在一些方面,包含替瑞利尤单抗的药物要作为单一疗法施用。

[0267] 在本文所述的任何方法、用途和组合物中,受试者对抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)具有输注相关反应。在这些方面,该方法进一步包括在随后施用抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)之前向受试者施用抗组胺剂(例如苯海拉明)和/或解热剂(例如对乙酰氨基酚)。

[0268] 在本文所述的任何方法、用途和组合物中,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体,例如替瑞利尤单抗)或其药物用于治疗患有血液癌症的受试者。

[0269] 在一些方面,血液癌症是骨髓瘤。在一些方面,骨髓瘤是多发性骨髓瘤(MM)。在一些方面,MM是复发性或难治性MM。在一些方面,受试者患有反复性或复发性MM,其没有针对MM的适合且可用的既定疗法,或对那些既定疗法不耐受。在一些方面,受试者已接受至少三种在先治疗方案(例如,包括至少一种含有蛋白酶体抑制剂的在先方案、至少一种含有免疫调节药物的在先方案和至少一种含有抗CD38抗体的在先方案)。在一些方面,可测量的疾病被定义为具有以下一项或多项的受试者:(a)血清单克隆蛋白(M蛋白) $\geq 0.5\text{g/dL}$ $\geq 5\text{g/L}$;(b)尿M蛋白 $\geq 200\text{mg/24hr}$;和/或(c)血清游离轻链(SFLC)测定:涉及的SFLC $\geq 10\text{mg/dL}$ ($\geq 100\text{mg/L}$)和异常SFLC比率(<0.26 或 >1.65)。

[0270] 在一些方面,患者的总血红蛋白 $\geq 8\text{g/dL}$ 和血清肌酐 $\leq 2.0\text{mg/dL}$ 和肌酐清除率 $\geq 30\text{mL/min}$ (计算的,或每24小时尿液收集)。在一些方面,受试者没有原发性或继发性浆细胞白血病,定义为绝对浆细胞计数超过 $2000/\mu\text{L}$ 或外周血白细胞的20%。

[0271] 在一些方面,血液癌症是淋巴瘤。在一些方面,淋巴瘤是非霍奇金淋巴瘤(NHL)。在一些方面,NHL是复发性或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。在其他方面,NHL是复发性或难治性滤泡性淋巴瘤(FL)。在一些方面,受试者具有组织学证明的DLBCL或转化的FL病史,并且在至少两种在先全身治疗方案(例如,包括至少一种含有蒽环类药物的在先方案,以及至少一种含有抗CD20导向疗法的在先方案)后复发或没有应答,并且不存在具有治愈意图或更高优先级的合适疗法(例如,标准化疗、自体SCT)。在一些方面,受试者具有至少一个二维可测量病灶(通过计算机断层扫描[CT]扫描,其最大尺寸 $>1.5\text{cm}$)。在其他方面,受试者没有CNS淋巴瘤的现病或病史。在一些方面,受试者的总血红蛋白 $\geq 9\text{g/dL}$ 和血清肌酐 $\leq \text{ULN}$ 或估计的肌酐CL $\geq 60\text{mL/min}$ 。

[0272] 在本文所述的任何方法、用途或组合物的一些方面,受试者具有0或1的东部肿瘤合作组(ECOG)表现状态(PS)和 ≥ 12 周的预期寿命。在一些方面,受试者具有 $\leq 3\times \text{ULN}$ 的AST和ALT,以及 $\leq 1.5\times \text{ULN}$ 的总血清胆红素和 $\leq 2.5\times \text{ULN}$ 的碱性磷酸酶。在一些方面,受试者具有 $\geq 75,000/\mu\text{L}$ 的血小板计数和 $\geq 1000/\mu\text{L}$ 的ANC。在一些方面,在本文所述使用的任何方法、用途或组合物中,受试者没有活动性爱泼斯坦-巴尔病毒(EBV)感染或已知或怀疑的慢性活动性EBV感染。在一些方面,受试者对EBV IgM呈阴性和/或通过EBV PCR检测呈阴性。在一些方面,受试者对EBV IgM呈阴性和/或通过EBV PCR检测呈阴性,并且对EBV IgG呈阳性和/或对爱泼斯坦-巴尔病毒核抗原(EBNA)呈阳性。在其他方面,受试者对EBV IgG呈阴性和/或对EBNA呈阴性。在一些方面,患者在施用抗TIGIT拮抗剂抗体、抗CD38抗体和/或抗

CD20抗体之前4周内未使用任何化学疗法、单克隆抗体、放射免疫缀合物、抗体-药物缀合物、激素疗法和/或放射疗法。

[0273] 在一些方面,在本文所述的任何方法、用途或组合物中,施用抗TIGIT拮抗剂抗体导致临床应答。在一些方面,临床反答是受试者的客观应答率(ORR)、客观应答持续时间(DOR)和/或无进展生存(PFS)与参考ORR、DOR和/或PFS相比增加。在一些方面,参考ORR、DOR和/或PFS可以来自参考群体。在一些方面,参考群体可以是例如已接受除抗TIGIT拮抗剂抗体(例如抗CD38抗体(例如达雷木单抗)或抗CD20抗体(例如利妥昔单抗))外的疗法的患者群体。在一些方面,ORR、DOR和PFS使用国际骨髓瘤工作组统一应答(IMWG)标准进行评估。在其他方面,使用恶性淋巴瘤的卢加诺应答标准(卢加诺分类)评估ORR、DOR和PFS。在一些方面,可以在周期1-21中的各周期筛查期间,治疗中断时评估ORR。

[0274] IV. 用于本发明方法和用途的示例性抗体

[0275] 本文中描述了根据本发明的方法、用途和组合物,可用于治疗患有癌症(例如血液癌症,例如骨髓瘤(例如MM,例如复发性或难治性MM)或淋巴瘤(例如NHL,例如复发性或难治性DLBCL或者复发性或难治性FL))的受试者的示例性抗TIGIT拮抗剂抗体、抗CD20抗体和抗CD38抗体。A. 示例性抗TIGIT拮抗剂抗体

[0276] 本发明提供了抗TIGIT拮抗剂抗体,其用于治疗受试者(例如人)的癌症(例如血液癌症,例如骨髓瘤(例如MM,例如复发性或难治性MM)或淋巴瘤(例如NHL,例如复发性或难治性DLBCL或者复发性或难治性FL))。

[0277] 在某些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体包括至少一个、两个、三个、四个、五个或六个HVR,选自:(a)包含SNSAAWN(SEQ ID NO:1)的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含KTYRFRKWSYDYAVSVKG(SEQ ID NO:2)的氨基酸序列的HVR-H2;(c)包含ESTTYDLLAGPFDY(SEQ ID NO:3)的氨基酸序列的HVR-H3;(d)包含KSSQTVLYSSNNKKYLA(SEQ ID NO:4)的氨基酸序列的HVR-L1,(e)包含WASTRES(SEQ ID NO:5)的氨基酸序列的HVR-L2;和/或(f)包含QQYYSTPFT(SEQ ID NO:6)的氨基酸序列的HVR-L3,或者一个或多个上述HVR和与SEQ ID NO:1-6中的任一个具有至少约90%序列同一性(例如,90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性)的其一个或多个变体的组合。

[0278] 在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体还包含以下轻链可变区框架区(FR)中的至少一个、两个、三个或四个:(a)包含DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC(SEQ ID NO:7)的氨基酸序列的FR-L1;包含WYQQKPGQPPLLIY(SEQ ID NO:8)的氨基酸序列的FR-L2;包含GVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYC(SEQ ID NO:9)的氨基酸序列的FR-L3;和/或包含FGPGTKVEIK(SEQ ID NO:10)的氨基酸序列的FR-L4,或者一个或多个上述FR和与SEQ ID NO:7-10中的任一个具有至少约90%序列同一性(例如,90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性)的其一个或多个变体的组合。在一些方面,例如抗体进一步包括包含DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC(SEQ ID NO:7)的氨基酸序列的FR-L1,包含WYQQKPGQPPLLIY(SEQ ID NO:8)的氨基酸序列的FR-L2,和包含GVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYC(SEQ ID NO:9)的氨基酸序列的FR-L3;和包含FGPGTKVEIK(SEQ ID NO:10)的氨基酸序列的FR-L4。

[0279] 在一些方面,上述抗TIGIT拮抗剂抗体中的任一个包括:(a)HVR-H1,其包含SNSAAWN(SEQ ID NO:1)的氨基酸序列;(b)HVR-H2,其包含KTYRFRKWSYDYAVSVKG(SEQ ID

NO:2)的氨基酸序列; (c) HVR-H3, 其包含ESTTYDLLAGPFYD (SEQ ID NO:3)的氨基酸序列; (d) HVR-L1, 其包含KSSQTVLYSSNNKKYLA (SEQ ID NO:4)的氨基酸序列; (e) HVR-L2, 其包含WASTRES (SEQ ID NO:5)的氨基酸序列; 以及 (f) HVR-L3, 其包含QQYYSTPFT (SEQ ID NO:6)的氨基酸序列。

[0280] 在一些方面, 抗TIGIT拮抗剂抗体还包含以下重链可变区FR中的至少一个、两个、三个或四个: 包含X₁VQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS (SEQ ID NO:11)的氨基酸序列的FR-H1, 其中X₁是Q或E; 包含WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO:12)的氨基酸序列的FR-H2; 包含RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO:13)的氨基酸序列的FR-H3; 和/或包含WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:14)的氨基酸序列的FR-H4, 或者一个或多个上述FR和与SEQ ID NO:11-14中的任一个具有至少约90%序列同一性 (例如, 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性) 的其一个或多个变体的组合。抗TIGIT拮抗剂抗体可进一步包括例如以下重链可变区FR中的至少一个、两个、三个或四个: (a) 包含EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS (SEQ ID NO:15)的氨基酸序列的FR-H1; 包含WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO:12)的氨基酸序列的FR-H2; 包含RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO:13)的氨基酸序列的FR-H3; 和/或包含WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:14)的氨基酸序列的FR-H4, 或者一个或多个上述FR和与SEQ ID NO:12-15中的任一个具有至少约90%序列同一性 (例如, 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性) 的其一个或多个变体的组合。在一些方面, 抗TIGIT拮抗剂抗体包括: 包含EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS (SEQ ID NO:15)的氨基酸序列的FR-H1; 包含WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO:12)的氨基酸序列的FR-H2; 包含RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO:13)的氨基酸序列的FR-H3; 和包含WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:14)的氨基酸序列的FR-H4。在另一方面, 例如抗TIGIT拮抗剂抗体可进一步包括以下重链可变区FR中的至少一个、两个、三个或四个: (a) 包含QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS (SEQ ID NO:16)的氨基酸序列的FR-H1; 包含WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO:12)的氨基酸序列的FR-H2; 包含RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO:13)的氨基酸序列的FR-H3; 和/或包含WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:14)的氨基酸序列的FR-H4, 或者一个或多个上述FR和与SEQ ID NO:12-14和16中的任一个具有至少约90%序列同一性 (例如, 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性) 的其一个或多个变体的组合。在一些方面, 抗TIGIT拮抗剂抗体包括: 包含QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS (SEQ ID NO:16)的氨基酸序列的FR-H1; 包含WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO:12)的氨基酸序列的FR-H2; 包含RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO:13)的氨基酸序列的FR-H3; 和包含WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:14)的氨基酸序列的FR-H4。

[0281] 在一些方面, 抗TIGIT拮抗剂抗体具有VH结构域, 其包含序列EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGKTYRFRKWYSDYAVSVKGRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTRESTTYDLLAGPFYDWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:17) 或QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGKTYRFRKWYSDYAVSVKGRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTRESTTYDLLAGPFYDWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:18), 或包含与它们具有至少90%序列同一性 (例如, 至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性) 的氨基酸序列; 和/或具有VL结构域, 其包含序列DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTVLYSSNNKKYLAWYQQKPGQ

PPNLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPFTFGPGTKVEIK (SEQ ID NO: 19), 或包含与其具有至少90%序列同一性 (例如, 至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性) 的氨基酸序列。在一些方面, 抗TIGIT拮抗剂抗体具有VH结构域, 其包含序列SEQ ID NO: 17, 或包含与其具有至少90%序列同一性 (例如, 至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性) 的氨基酸序列; 和/或VL结构域, 其包含序列SEQ ID NO: 19, 或包含与其具有至少90%序列同一性 (例如, 至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性) 的氨基酸序列。在一些方面, 抗TIGIT拮抗剂抗体具有VH结构域, 其包含序列SEQ ID NO: 18, 或包含与其具有至少90%序列同一性 (例如, 至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性) 的氨基酸序列; 和/或VL结构域, 其包含序列SEQ ID NO: 19, 或包含与其具有至少90%序列同一性 (例如, 至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性) 的氨基酸序列。

[0282] 在另一方面, 提供了抗TIGIT拮抗剂抗体, 其中该抗体包含如以上提供的任何方面中的VH和如以上提供的任何方面中的VL, 其中一个或两个可变结构域序列包括翻译后修饰。

[0283] 在一些方面, 除了人TIGIT之外, 上述任何一个抗TIGIT拮抗剂抗体都能够结合兔TIGIT。在一些方面, 上述任何一个抗TIGIT拮抗剂抗体能够结合人TIGIT和食蟹猴 (cyno) TIGIT。在一些方面, 上述任何一个抗TIGIT拮抗剂抗体能够结合人TIGIT、cyno TIGIT和兔TIGIT。在一些方面, 上述任何一个抗TIGIT拮抗剂抗体能够结合人TIGIT、cyno TIGIT和兔TIGIT, 但不能结合鼠TIGIT。

[0284] 在一些方面, 抗TIGIT拮抗剂抗体以约10nM或更低的 K_D 结合人TIGIT和以约10nM或更低的 K_D 结合cyno TIGIT (例如以约0.1nM至约1nM的 K_D 结合人TIGIT, 以约0.5nM至约1nM的 K_D 结合cyno TIGIT, 例如以约0.1nM或更低的 K_D 结合人TIGIT, 以约0.5nM或更低的 K_D 结合cyno TIGIT)。

[0285] 在一些方面, 抗TIGIT拮抗剂抗体特异性结合TIGIT并抑制或阻断TIGIT与脊髓灰质炎病毒受体 (PVR) 的相互作用 (例如, 拮抗剂抗体抑制由TIGIT与PVR结合介导的细胞内信号传导)。在一些方面, 拮抗剂抗体以10nM或更低 (例如, 1nM至约10nM) 的IC₅₀值抑制或阻断人TIGIT与人PVR的结合。在一些方面, 拮抗剂抗体以50nM或更低 (例如, 1nM至约50nM, 例如1nM至约5nM) 的IC₅₀值抑制或阻断cyno TIGIT与cyno PVR的结合。

[0286] 在一些方面, 本文所述的方法或用途可包括使用或施用分离的抗TIGIT拮抗剂抗体, 该抗体与上述任何抗TIGIT拮抗剂抗体竞争结合TIGIT。例如, 该方法可以包括施用分离的抗TIGIT拮抗剂抗体, 该抗体与具有以下六个HVR的抗TIGIT拮抗剂抗体竞争结合TIGIT: (a) HVR-H1, 其包含SNSAAWN (SEQ ID NO: 1) 的氨基酸序列; (b) HVR-H2, 其包含KTYRFRKWYSYAVSVKG (SEQ ID NO: 2) 的氨基酸序列; (c) HVR-H3, 其包含ESTTYDLLAGPFDY (SEQ ID NO: 3) 的氨基酸序列; (d) HVR-L1, 其包含KSSQTVLYSSNNKKYLA (SEQ ID NO: 4) 的氨基酸序列; (e) HVR-L2, 其包含WASTRES (SEQ ID NO: 5) 的氨基酸序列; 以及 (f) HVR-L3, 其包含QQYYSTPFT (SEQ ID NO: 6) 的氨基酸序列。本文所述的方法还可包括施用与上述抗TIGIT拮抗剂抗体结合相同表位的分离的抗TIGIT拮抗剂抗体。

[0287] 在某些方面, 抗TIGIT拮抗剂抗体是替瑞利尤单抗 (CAS登记号: 1918185-84-8)。替

瑞利尤单抗(基因泰克公司)也称为MTIG7192A。可用于本发明方法的抗TIGIT抗体的实例及其制备方法在PCT公布号WO 2017/053748中描述,其通过引用并入本文。可用于本发明的抗TIGIT拮抗剂抗体(例如替瑞利尤单抗),包括含有此类抗体的组合物,可与抗CD38抗体或抗CD20抗体联用以治疗血液癌症(例如骨髓瘤(例如MM,例如复发性或难治性MM)或淋巴瘤(例如NHL,例如复发性或难治性DLBCL或者复发性或难治性FL))。

[0288] 根据上述任一方面的抗TIGIT拮抗剂抗体可以是单克隆抗体,包括嵌合抗体、人源化抗体或人抗体。在一方面,抗TIGIT拮抗剂抗体为抗体片段,例如Fv、Fab、Fab'、scFv、双链抗体或F(ab')₂片段。在另一方面,抗体为全长抗体,例如本文所定义的完整IgG抗体(例如完整IgG1抗体)或其他抗体类别或同种型。

[0289] 在进一步方面,根据上述方面中任一所述的抗TIGIT拮抗剂抗体可单独或组合地结合如以下1-6节所述的特征。

[0290] B. 示例性抗CD38抗体

[0291] 本文提供了用于治疗受试者(例如人)的癌症(例如血液癌症,例如骨髓瘤(例如MM,例如复发性或难治性MM))的方法,包括向受试者施用有效量的抗CD38抗体。

[0292] 在某些方面,抗CD38抗体包括至少一个、两个、三个、四个、五个或六个HVR,选自:(a)包含SFAMS(SEQ ID NO:20)的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含AISGSGGGTYADSVKG(SEQ ID NO:21)的氨基酸序列的HVR-H2;(c)包含DKILWFGPEVFDY(SEQ ID NO:22)的氨基酸序列的HVR-H3;(d)包含RASQSVSSYLA(SEQ ID NO:23)的氨基酸序列的HVR-L1,(e)包含DASNRAT(SEQ ID NO:24)的氨基酸序列的HVR-L2;和/或(f)包含QQRSNWPPTF(SEQ ID NO:25)的氨基酸序列的HVR-L3,或者一个或多个上述HVR和与SEQ ID NO:20-25中的任一个具有至少约90%序列同一性(例如,90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性)的其一个或多个变体的组合。

[0293] 在一些方面,上述抗CD38拮抗剂抗体中的任一个包括:(a)HVR-H1,其包含SFAMS(SEQ ID NO:20)的氨基酸序列;(b)HVR-H2,其包含AISGSGGGTYADSVKG(SEQ ID NO:21)的氨基酸序列;(c)HVR-H3,其包含DKILWFGPEVFDY(SEQ ID NO:22)的氨基酸序列;(d)HVR-L1,其包含RASQSVSSYLA(SEQ ID NO:23)的氨基酸序列;(e)HVR-L2,其包含DASNRAT(SEQ ID NO:24)的氨基酸序列;以及(f)HVR-L3,其包含QQRSNWPPTF(SEQ ID NO:25)的氨基酸序列。

[0294] 在一些方面,抗CD38抗体还包含以下轻链可变区框架区(FR)中的至少一个、两个、三个或四个:(a)包含EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC(SEQ ID NO:26)的氨基酸序列的FR-L1;包含WYQQKPGQAPRLLIY(SEQ ID NO:27)的氨基酸序列的FR-L2;包含GIPARFSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC(SEQ ID NO:28)的氨基酸序列的FR-L3;和/或包含GQGTVKEIK(SEQ ID NO:29)的氨基酸序列的FR-L4,或者一个或多个上述FR和与SEQ ID NO:26-29中的任一个具有至少约90%序列同一性(例如,90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性)的其一个或多个变体的组合。在一些方面,例如抗体进一步包括:包含EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC(SEQ ID NO:26)的氨基酸序列的FR-L1;包含WYQQKPGQAPRLLIY(SEQ ID NO:27)的氨基酸序列的FR-L2;包含GIPARFSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC(SEQ ID NO:28)的氨基酸序列的FR-L3;和包含GQGTVKEIK(SEQ ID NO:29)的氨基酸序列的FR-L4。

[0295] 在一些方面,抗CD38抗体还包含以下重链可变区FR中的至少一个、两个、三个或四个:(a)包含EVQLLESGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFN(SEQ ID NO:30)的氨基酸序列的FR-H1;包

含WVRQAPGKGLEWVS (SEQ ID NO:31)的氨基酸序列的FR-H2;包含RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRA EDTAVYFCAK (SEQ ID NO:32)的氨基酸序列的FR-H3;和/或包含WGQGT LVT VSS (SEQ ID NO:33)的氨基酸序列的FR-H4,或者一个或多个上述FR和与SEQ ID NO:30-33中的任一个具有至少约90%序列同一性(例如,90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性)的其一个或多个变体的组合。在一些方面,抗CD38抗体包括:包含EVQLLES GGG LVQPGGSLRLSCAVSGFTFN (SEQ ID NO:30)的氨基酸序列的FR-H1,包含WVRQAPGKGLEWVS (SEQ ID NO:31)的氨基酸序列的FR-H2,和包含RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRA EDTAVYFCAK (SEQ ID NO:32)的氨基酸序列的FR-H3;和包含WGQGT LVT VSS (SEQ ID NO:33)的氨基酸序列的FR-H4。

[0296] 在一些方面,抗CD38抗体具有VH结构域,其包含序列EVQLLES GGG LVQPGGSLRLSCAVSGFTFNSFAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGGTY YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAKDK ILWFGEPVFDYWGQGT LVT VSS (SEQ ID NO:34),或包含与其具有至少90%序列同一性(例如,至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性)的氨基酸序列;和/或VL结构域,其包含序列EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:35),或包含与其具有至少90%序列同一性(例如,至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性)的氨基酸序列。

[0297] 在另一方面,提供了抗CD38抗体,其中该抗体包含如以上提供的任何方面中的VH和如以上提供的任何方面中的VL,其中一个或两个可变结构域序列包括翻译后修饰。

[0298] 在一些方面,抗CD38抗体可以与MM细胞表面的CD38结合,并通过激活补体依赖性细胞毒性、ADCC、抗体依赖性细胞吞噬作用(ADCP)和Fc交联介导的细胞凋亡来介导细胞裂解,导致恶性细胞的消耗和整体癌症负担的减少。在一些方面,抗CD38抗体还可通过抑制核糖基环化酶活性和刺激CD38的环二磷酸腺苷核糖(cADPR)水解酶活性来调节CD38酶活性。在某些方面,与CD38结合的抗CD38抗体的解离常数(K_D)为 $\leq 1\mu\text{M}$ 、 $\leq 100\text{nM}$ 、 $\leq 10\text{nM}$ 、 $\leq 1\text{nM}$ 、 $\leq 0.1\text{nM}$ 、 $\leq 0.01\text{nM}$ 或 $\leq 0.001\text{nM}$ (例如, 10^{-8}M 或更小,例如 10^{-8}M 至 10^{-13}M ,例如 10^{-9}M 至 10^{-13}M)。在某些方面,抗CD38抗体可以结合人CD38和黑猩猩CD38。

[0299] 在一些方面,本文所述的方法或用途可包括使用或施用分离的抗CD38抗体,该抗体与上述任何抗CD38抗体竞争结合CD38。例如,该方法可以包括施用分离的抗CD38抗体,该抗体与具有以下六个HVR的抗CD38抗体竞争结合CD38:(a)HVR-H1,其包含SFAMS (SEQ ID NO:20)的氨基酸序列;(b)HVR-H2,其包含AISGSGGGTY YADSVKG (SEQ ID NO:21)的氨基酸序列;(c)HVR-H3,其包含DKILWFGEPVFDY (SEQ ID NO:22)的氨基酸序列;(d)HVR-L1,其包含RASQSVSSYLA (SEQ ID NO:23)的氨基酸序列,(e)HVR-L2,其包含DASNRAT (SEQ ID NO:24)的氨基酸序列;以及(f)HVR-L3,其包含QQRSNWPPTF (SEQ ID NO:25)的氨基酸序列。本文所述的方法还可包括施用与上述抗CD38抗体结合相同表位的分离的抗CD38抗体。

[0300] 在某些方面,抗CD38抗体为达雷木单抗(DARZALEX®)。在其它方面,抗CD38抗体为MOR202或isatuximab (SAR-650984)。可用于本发明方法的抗CD38抗体的实例及其制备方法在美国专利号7,829,673;8,263,746;8,153,765和美国公布号20160067205A1中描述。可用于本发明的抗CD38抗体(例如达雷木单抗),包括含有此类抗体的组合物,可与抗TIGIT拮抗剂抗体联用以治疗血液癌症(例如骨髓瘤(例如MM,例如复发性或难治性MM))。

[0301] 根据上述任一方面的抗CD38抗体可以是单克隆抗体,包括嵌合抗体、人源化抗体或人抗体。在一个方面,抗CD38抗体是抗体片段,例如,Fv、Fab、Fab'、scFv、双体抗体或F(ab')₂片段。在另一方面,抗体为全长抗体,例如本文所定义的完整IgG抗体(例如完整IgG1抗体)或其他抗体类别或同种型。

[0302] 在进一步方面,根据上述实施例中的任一项所述的抗CD38抗体可单独或组合地结合如以下1-6节所述的特征。

[0303] C. 示例性抗CD20抗体

[0304] 本文提供了用于治疗受试者(例如人)的癌症(例如血液癌症,例如淋巴瘤(例如NHL,例如复发性或难治性DLBCL或者复发性或难治性FL))的方法,包括向受试者施用有效量的抗CD20抗体。

[0305] 在某些方面,抗CD20抗体包括至少一个、两个、三个、四个、五个或六个HVR,选自:(a)包含SYNMH(SEQ ID NO:36)的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含AIYPGNGDTSYNQKFKG(SEQ ID NO:37)的氨基酸序列的HVR-H2;(c)包含STYYGGDWYFNV(SEQ ID NO:38)的氨基酸序列的HVR-H3;(d)包含RASSSVSYIH(SEQ ID NO:39)的氨基酸序列的HVR-L1,(e)包含ATSNLAS(SEQ ID NO:40)的氨基酸序列的HVR-L2;和/或(f)包含QQWTSNPPT(SEQ ID NO:41)的氨基酸序列的HVR-L3,或者一个或多个上述HVR和与SEQ ID NO:36-41中的任一个具有至少约90%序列同一性(例如,90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性)的其一个或多个变体的组合。

[0306] 在一些方面,上述抗CD20拮抗剂抗体中的任一个包括:(a)HVR-H1,其包含SYNMH(SEQ ID NO:36)的氨基酸序列;(b)HVR-H2,其包含AIYPGNGDTSYNQKFKG(SEQ ID NO:37)的氨基酸序列;(c)HVR-H3,其包含STYYGGDWYFNV(SEQ ID NO:38)的氨基酸序列;(d)HVR-L1,其包含RASSSVSYIH(SEQ ID NO:39)的氨基酸序列;(e)HVR-L2,其包含ATSNLAS(SEQ ID NO:40)的氨基酸序列;以及(f)HVR-L3,其包含QQWTSNPPT(SEQ ID NO:41)的氨基酸序列。在一些方面,抗CD20抗体还包含以下轻链可变区框架区(FR)中的至少一个、两个、三个或四个:(a)包含QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTC(SEQ ID NO:42)的氨基酸序列的FR-L1;包含WFQQKPGSSPKPWIY(SEQ ID NO:43)的氨基酸序列的FR-L2;包含GVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYC(SEQ ID NO:44)的氨基酸序列的FR-L3;和/或包含FGGGTKLEIK(SEQ ID NO:45)的氨基酸序列的FR-L4,或者一个或多个上述FR和与SEQ ID NO:42-45中的任一个具有至少约90%序列同一性(例如,90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性)的其一个或多个变体的组合。在一些方面,例如抗体进一步包括:包含QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTC(SEQ ID NO:42)的氨基酸序列的FR-L1;包含WFQQKPGSSPKPWIY(SEQ ID NO:43)的氨基酸序列的FR-L2;包含GVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYC(SEQ ID NO:44)的氨基酸序列的FR-L3;和包含FGGGTKLEIK(SEQ ID NO:45)的氨基酸序列的FR-L4。

[0307] 在一些方面,抗CD20抗体还包含以下重链可变区FR中的至少一个、两个、三个或四个:(a)包含QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFT(SEQ ID NO:46)的氨基酸序列的FR-H1;包含WVKQTPGRGLEWIG(SEQ ID NO:47)的氨基酸序列的FR-H2;包含KATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR(SEQ ID NO:48)的氨基酸序列的FR-H3;和/或包含WGAGTTVTVS(SEQ ID NO:49)的氨基酸序列的FR-H4,或者一个或多个上述FR和与SEQ ID NO:46-49中的任一个具有至少约90%序列同一性(例如,90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性)的其一个或多个变体的组合。

性)的其一个或多个变体的组合。在一些方面,抗CD20抗体包括:包含QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFT (SEQ ID NO:46)的氨基酸序列的FR-H1;包含WVKQTPGRGLEWIG (SEQ ID NO:47)的氨基酸序列的FR-H2;包含KATLTADKSSSTAYMQLSSLTSED SAVYYCAR (SEQ ID NO:48)的氨基酸序列的FR-H3;和包含WGAGTTVTVS (SEQ ID NO:49)的氨基酸序列的FR-H4。

[0308] 在一些方面,抗CD20抗体具有VH结构域,其包含序列QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKA SGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARST YYGGDWYFNVWGAGTTVTVS (SEQ ID NO:50),或包含与其具有至少90%序列同一性(例如,至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性)的氨基酸序列;和/或VL结构域,其包含序列QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFFQQKPGSSPKWIYATSNLASGVPV RFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO:51),或包含与其具有至少90%序列同一性(例如,至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性)的氨基酸序列。

[0309] 在另一方面,提供了抗CD20抗体,其中该抗体包含如以上提供的任何方面中的VH和如以上提供的任何方面中的VL,其中一个或两个可变结构域序列包括翻译后修饰。

[0310] 在某些方面,抗CD20抗体可以与恶性B细胞表面的CD20结合,并通过激活补体依赖性裂解、抗体依赖性细胞毒性(ADCC)和Fc交联介导的细胞凋亡来介导B细胞裂解,导致循环B淋巴细胞的消耗。在某些方面,与CD20结合的抗CD20抗体的解离常数(K_D)为 $\leq 1\mu\text{M}$ 、 $\leq 100\text{nM}$ 、 $\leq 10\text{nM}$ 、 $\leq 1\text{nM}$ 、 $\leq 0.1\text{nM}$ 、 $\leq 0.01\text{nM}$ 或 $\leq 0.001\text{nM}$ (例如, 10^{-8}M 或更小,例如 10^{-8}M 至 10^{-13}M ,例如 10^{-9}M 至 10^{-13}M)。在某些方面,与CD20结合的抗CD20抗体的 $K_D < 10\text{nM}$ 。在某些方面,结合的 K_D 为 $< 7.5\text{nM}$ 、 $< 5\text{nM}$ 、 $1-5\text{nM}$ 之间、或 $< 1\text{nM}$ 。在某些方面,抗CD20抗体可以结合人CD20和食蟹猴CD20。

[0311] 在一些方面,本文所述的方法或用途可包括使用或施用分离的抗CD20抗体,该抗体与上述任何抗CD20抗体竞争结合CD20。例如,该方法可以包括施用分离的抗CD20抗体,该抗体与具有以下六个HVR的抗CD20抗体竞争结合CD20:(a)HVR-H1,其包含SYNMH (SEQ ID NO:36)的氨基酸序列;(b)HVR-H2,其包含AIYPGNGDTSYNQKFKG (SEQ ID NO:37)的氨基酸序列;(c)HVR-H3,其包含STYYGGDWYFNV (SEQ ID NO:38)的氨基酸序列;(d)HVR-L1,其包含RASSSVSYIH (SEQ ID NO:39)的氨基酸序列,(e)HVR-L2,其包含ATSNLAS (SEQ ID NO:40)的氨基酸序列;以及(f)HVR-L3,其包含QQWTSNPPT (SEQ ID NO:41)的氨基酸序列。本文所述的方法还可包括施用与上述抗CD20抗体结合相同表位的分离的抗CD20抗体。

[0312] 在某些方面,抗CD20抗体为利妥昔单抗(RITUXAN®)。在其它方面,抗CD20抗体为Y2B8或替伊莫单抗Tiuxetan(ZEVALIN®)。在其它方面,抗CD20抗体为托西莫单抗(BEXXAR™)。在其它方面,抗CD20抗体为huMax-CD20或奥法木单抗(ARZERRA®)。可用于本发明方法的抗CD20抗体的实例及其制备方法在美国专利号5,736,137;5,595,721;5,677,180;和美国公布号US 2003/0219433和US 2003/0219433;和PCT公布号W003/002607中描述,它们通过引用明确并入本文。可用于本发明的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗),包括含有此类抗体的组合物,可与抗TIGIT拮抗剂抗体联用以治疗血液癌症(例如淋巴瘤(例如NHL,例如复发性或难治性DLBCL或者复发性或难治性FL))。

[0313] 根据上述任一方面的抗CD20抗体可以是单克隆抗体,包括嵌合抗体、人源化抗体或人抗体。在一个方面,抗CD20抗体是抗体片段,例如,Fv、Fab、Fab'、scFv、双体抗体或F(ab')₂片段。在另一方面,抗体为全长抗体,例如本文所定义的完整IgG抗体(例如完整IgG1抗体)或其他抗体类别或同种型。

[0314] 在进一步方面,根据上述实施例中任一项所述的抗CD20抗体可单独或组合地结合如以下1-6节所述的特征。

[0315] 1. 抗体亲和力

[0316] 在某些方面,本文所提供的抗TIGIT拮抗剂抗体、抗CD20抗体和/或抗CD38抗体的解离常数(K_D)为 $\leq 1\mu\text{M}$ 、 $\leq 100\text{nM}$ 、 $\leq 10\text{nM}$ 、 $\leq 1\text{nM}$ 、 $\leq 0.1\text{nM}$ 、 $\leq 0.01\text{nM}$ 或 $\leq 0.001\text{nM}$ (例如 10^{-8}M 或更低,例如 10^{-8}M 至 10^{-13}M ,例如 10^{-9}M 至 10^{-13}M)。

[0317] 在一个方面,通过放射性标记的抗原结合测定法(RIA)测量 K_D 。在一个方面,采用目的抗体的Fab形式及其抗原进行RIA。例如,通过在一系列未标记的抗原滴定存在下用最浓度(^{125}I)标记的抗原平衡Fab,然后用抗Fab抗体包被的板捕获结合的抗原,来测量Fab对抗原的溶液结合亲和力(参见例如,Chen et al., J. Mol. Biol. 293:865-881 (1999))。为确定测定条件,用在50mM碳酸钠(pH 9.6)中5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 捕获抗Fab抗体(Cappel Labs)包被MICROTITER[®]微孔板(Thermo Scientific)过夜,随后在室温(大约23 $^{\circ}\text{C}$)用在PBS中2% (w/v)牛血清白蛋白阻断二至五小时。在非吸附板(Nunc#269620)中,将100pM或26pM [^{125}I]-抗原与目的Fab的连续稀释液(例如,遵循在Presta et al., Cancer Res. 57:4593-4599 (1997)中抗VEGF抗体(Fab-12)的评定)混合。然后将目的Fab孵育过夜;然而,孵育可以持续更长时间(例如,约65小时)以确保达到平衡。此后,将混合物转移至捕获板以在室温下孵育(例如,一小时)。随后移除溶液并且用在PBS中的0.1%聚山梨醇酯20(TWEEN-20[®])洗涤该板八次。当板已干燥时,添加150 $\mu\text{L}/\text{孔}$ 的闪烁体(MICROSCINT-20[™]; Packard),并且在TOPCOUNT[™] γ 计数器(Packard)上对板计数十分钟。选择给出小于或等于20%最大结合的各Fab的浓度以用于竞争性结合测定中。

[0318] 根据另一方面,使用BIACORE[®]表面等离子体共振测定法测量 K_D 。例如,使用BIACORE[®]-2000或BIACORE[®]-3000(BIAcore, Inc., Piscataway, NJ)在25 $^{\circ}\text{C}$ 下用固定的抗原CM5芯片以 ~ 10 个响应单位(RU)进行测定。在一个方面,根据供应商说明书,用N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基)-碳化二亚胺盐酸盐(EDC)及N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)活化羧甲基化的葡聚糖生物传感器芯片(CM5, BIAcore, Inc.)。将抗原用10mM醋酸钠pH 4.8稀释至5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (约0.2 μM),之后以5 $\mu\text{L}/\text{分钟}$ 的流速进行注射以获得大约10响应单位(RU)的偶联蛋白。注射抗原之后,注射1M乙醇胺以阻断未反应的基团。关于动力学测量,在25 $^{\circ}\text{C}$,以约25 $\mu\text{L}/\text{min}$ 的流速注射在含有0.05%聚山梨醇酯20(TWEEN 20[™])表面活性剂(PBST)的PBS中的Fab的两倍连续稀释液(0.78nM至500nM)。使用简单的一对一Langmuir结合模型(BIACORE[®] Evaluation Software 3.2版),通过同时拟合缔合与解离传感器图来计算缔合速率(k_{on})与解离速率(k_{off})。平衡解离常数(K_D)计算为比率 $k_{\text{off}}/k_{\text{on}}$ 。参见,例如,Chen等人, J. Mol. Biol. 293:865-881 (1999)。若通过上述表面等离子体共振测定得出缔合速率超过 $10^6\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$,则可通过使用荧光淬灭技术测定缔合速率,即如在分光计诸如配备止流装置的

分光光度计 (Aviv Instruments) 或 8000 系列 SLM-AMINCOTM 分光光度计 (ThermoSpectronic) 中用搅拌比色杯所测得的, 在浓度渐增的抗原存在下, 测量在 25℃ 的 PBS pH 7.2 中的 20nM 抗抗原抗体 (Fab 形式) 的荧光发射强度 (激发 = 295nm; 发射 = 340nm, 16nm 带通) 的增加或减少。

[0319] 2. 抗体片段

[0320] 在某些情况下, 本文提供的抗 TIGIT 拮抗剂抗体, 抗 CD20 抗体和/或抗 CD38 抗体是抗体片段。抗体片段包括但不限于 Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂、Fv 和 scFv 片段以及下文所述的其他片段。关于某些抗体片段的综述, 参见 Hudson et al. Nat. Med. 9:129-134 (2003)。关于 scFv 片段的综述, 参见例如, Pluckthün 在 The pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., (Springer-Verlag, New York), pp. 269-315 (1994) 中所述; 还可参见 WO 93/16185; 以及美国专利号 5,571,894 和 5,587,458。关于对包含补救受体结合表位残基并具有增加的体内半衰期的 Fab 和 F(ab')₂ 片段的讨论, 请参见美国专利号 5,869,046。

[0321] 双体抗体是具有两个抗原结合位点的抗体片段, 其可以是二价或双特异性的。参见例如, EP 404,097; WO 1993/01161; Hudson 等人, Nat. Med. 9:129-134 (2003); 和 Hollinger 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448 (1993)。三体抗体和四体抗体也在 Hudson 等人, Nat. Med. 9:129-134 (2003) 中进行了描述。

[0322] 单结构域抗体是包含抗体的全部或部分重链可变结构域或全部或部分轻链可变结构域的抗体片段。在某些方面, 单结构域抗体为人单结构域抗体 (Domantis, Inc., Waltham, MA; 参见, 例如, 美国专利号 6,248,516B1)。

[0323] 抗体片段可以通过各种技术制备, 包括但不限于完整抗体的蛋白水解消化以及由重组宿主细胞 (例如大肠杆菌 (E. coli) 或噬菌体) 产生, 如本文所述。

[0324] 3. 嵌合抗体和人源化抗体

[0325] 在某些方面, 本文提供的抗 TIGIT 拮抗剂抗体, 抗 CD20 抗体和/或抗 CD38 抗体是嵌合抗体。某些嵌合抗体描述于例如, 美国专利号 4,816,567 和 Morrison 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855 (1984) 中。在一个实例中, 嵌合抗体包含非人可变区 (例如, 衍生自小鼠、大鼠、仓鼠、兔或非人灵长动物诸如猴的可变区) 和人恒定区。在另一个实例中, 嵌合抗体为其中类别或亚类已经与亲本抗体的类别或亚类改变的“类别转换”抗体。嵌合抗体包括其抗原结合片段。

[0326] 在某些方面, 嵌合抗体是人源化抗体。通常, 将非人抗体人源化以减少对人的免疫原性, 同时保留亲本非人抗体的特异性和亲和力。通常, 人源化抗体包含一个或多个可变结构域, 其中 HVR, 例如 CDR (或其部分) 源自非人抗体, 而 FR (或其部分) 源自人抗体序列。人源化抗体任选地还将包含人恒定区的至少一部分。在一些方面, 人源化抗体中的一些 FR 残基被来自非人抗体 (例如, HVR 残基所来源的抗体) 的相应残基取代, 例如以恢复或改善抗体特异性或亲和力。

[0327] 人源化抗体及其制备方法在例如 Almagro 和 Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008) 中综述, 并且进一步描述于例如 Riechmann 等人, Nature 332:323-329 (1988); Queen 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:10029-10033 (1989); 美国专利号 5,821,337、7,527,791、6,982,321 和 7,087,409; Kashmiri 等人, Methods 36:25-34 (2005) (描述了特异性

决定区 (SDR) 移植); Padlan, *Mol. Immunol.* 28:489-498 (1991) (描述了“表面再塑”); Dall’Acqua 等人, *Methods* 36:43-60 (2005) (描述了“FR改组”); 以及 Osbourn 等人, *Methods* 36:61-68 (2005) 和 Klimka 等人, *Br. J. Cancer*, 83:252-260 (2000) (描述了用于 FR 改组的“指导选择”方法) 中。

[0328] 可用于人源化的人框架区包括但不限于: 使用“最佳拟合”方法选择的框架区 (参见, 例如, Sims 等人 *J. Immunol.* 151:2296 (1993)); 来源于轻链或重链可变区的特定亚组的人抗体的共有序列的框架区 (参见, 例如, Carter 等人 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:4285 (1992); 以及 Presta 等人 *J. Immunol.*, 151:2623 (1993)); 人成熟 (体细胞突变) 框架区或人种系框架区 (参见, 例如, Almagro 和 Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008)); 以及来源于筛选 FR 文库的框架区 (参见, 例如, Baca 等人, *J. Biol. Chem.* 272:10678-10684 (1997) 和 Rosok 等人, *J. Biol. Chem.* 271:22611-22618 (1996))。

[0329] 4. 人抗体

[0330] 在某些方面, 本文提供的抗 TIGIT 拮抗剂抗体、抗 CD20 抗体和/或抗 CD38 抗体是人抗体。可以使用本领域已知的各种技术来产生人抗体。人抗体一般描述于 van Dijk 和 van de Winkel, *Curr Opin Pharmacol.* 5:368-74 (2001) 和 Lonberg, *Curr Opin Immunol.* 20:450-459 (2008) 中。

[0331] 可以通过以下方式来制备人抗体: 将免疫原施用于转基因动物, 所述转基因动物已被修饰以响应于抗原激发而产生具有人可变区的完整人抗体或完整抗体。此类动物通常含有全部或部分人免疫球蛋白基因座, 所述全部或部分人免疫球蛋白基因座替代内源性免疫球蛋白基因座, 或者在动物的染色体外存在或随机整合至动物的染色体中。在此类转基因小鼠中, 内源性免疫球蛋白基因座通常已被灭活。关于从转基因动物获得人抗体的方法的综述, 参见 Lonberg, *Nat. Biotech.* 23:1117-1125 (2005)。还参见例如描述 XENOMOUSE™ 技术的美国专利号 6,075,181 和 6,150,584; 描述 HuMab® 技术的美国专利号 5,770,429; 描述 K-M MOUSE® 技术的美国专利号 7,041,870, 以及描述 VelociMouse® 技术的美国专利申请公开号 US 2007/0061900)。可以进一步修饰来自此类动物产生的完整抗体的人可变区, 例如通过与不同的人恒定区组合。

[0332] 人抗体也可以通过基于杂交瘤的方法制备。已经描述了用于产生人单克隆抗体的人骨髓瘤和小鼠-人杂交骨髓瘤细胞系。(参见例如 Kozbor *J. Immunol.*, 133:3001 (1984); Brodeur 等人, *Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*, 第 51-63 页 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987); 以及 Boerner 等人, *J. Immunol.*, 147:86 (1991)。)经由人 B 细胞杂交瘤技术产生的人抗体也如 Li 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006) 所述。另外的方法包括例如在美国专利号 7,189,826 (描述了从杂交瘤细胞系产生单克隆人 IgM 抗体) 和 Ni, Xiandai Mianyixue, 26 (4):265-268 (2006) (描述了人-人杂交瘤) 中描述的那些方法。人类杂交瘤技术 (Trioma 技术) 也描述于 Vollmers 和 Brandlein, *Histology and Histopathology*, 20 (3):927-937 (2005) 和 Vollmers 和 Brandlein, *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 27 (3):185-91 (2005) 中。

[0333] 人抗体还可以通过分离选自人源噬菌体展示文库的 Fv 克隆可变结构域序列产生。然后将此类可变结构域序列与预期的人恒定结构域结合。从抗体文库中选择人抗体的

技术描述如下。

[0334] 5.源自文库的抗体

[0335] 本发明的抗TIGIT拮抗剂抗体、抗CD20抗体和/或抗CD38抗体可以通过筛选组合文库中具有所需活性的抗体来分离。例如,本领域已知多种方法用于产生噬菌体展示文库并筛选此类文库以获得具有所需结合特征的抗体。此类方法在,例如,Hoogenboom等人,Methods in Molecular Biology 178:1-37 (O'Brien等人,编,Human Press,Totowa,NJ,2001)中综述并且进一步描述于,例如,在McCafferty等人,Nature 348:552-554;Clackson等人,Nature 352:624-628 (1991);Marks等人,J.Mol.Biol.222:581-597 (1992);Marks和Bradbury,in Methods in Molecular Biology 248:161-175 (Lo,ed.,Human Press,Totowa,NJ,2003);Sidhu等人,J.Mol.Biol.338 (2):299-310 (2004);Lee等人,J.Mol.Biol.340 (5):1073-1093 (2004);Fellouse,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 101 (34):12467-12472 (2004);和Lee等人,J.Immunol.Methods 284 (1-2):119-132 (2004)中。

[0336] 在某些噬菌体展示方法中,将VH和VL基因的所有组成成分通过聚合酶链式反应(PCR)单独克隆,并在噬菌体文库中随机重组,然后可以从该噬菌体文库中筛选抗原结合噬菌体,如在Winter等人,Ann.Rev.Immunol.,12:433-455 (1994)中所描述的。噬菌体通常将抗体片段展示为单链Fv(scFv)片段或Fab片段。来自经免疫的来源的文库提供针对免疫原的高亲和力抗体,而无需构建杂交瘤。替代地,可以克隆初始组库(例如,来自人)以提供针对广泛的非自身抗原和自身抗原的抗体的单一来源,而无需任何免疫,如Griffiths等人,EMBO J,12:725-734 (1993)所描述的。最后,还可通过以下方式来制得初始文库:克隆来自干细胞的未重排的V基因区段;以及使用含有随机序列的PCR引物来编码高度可变的CDR3区域并完成体外重排,如由Hoogenboom和Winter,J.Mol.Biol.,227:381-388 (1992)所述。描述人抗体噬菌体文库的专利出版物包括,例如:美国专利号5,750,373,和美国公开号2005/0079574、2005/0119455、2005/0266000、2007/0117126、2007/0160598、2007/0237764、2007/0292936和2009/0002360。

[0337] 从人抗体文库中分离的抗TIGIT拮抗剂抗体、抗CD20抗体和/或抗CD38抗体或抗体片段在本文中被认为是人抗体或人抗体片段。

[0338] 6.抗体变体

[0339] 在某些方面,考虑了本发明的抗TIGIT拮抗剂抗体、抗CD20抗体和/或抗CD38抗体的氨基酸序列变体。如本文详细描述,可以基于所需的结构和功能特性优化抗TIGIT拮抗剂抗体、抗CD20抗体和/或抗CD38抗体。例如,可能期望改善抗体的结合亲和力和/或其他生物学特性。抗体的氨基酸序列变体可以通过向编码抗体的核苷酸序列中引入适当的修饰或通过肽合成来制备。此类修饰包括例如抗体氨基酸序列内残基的缺失、和/或插入和/或取代。可以进行缺失、插入和取代的任何组合以实现最终构建体,前提条件为最终构建体具有所需特征,例如,抗原结合。

[0340] I.取代、插入和缺失变体

[0341] 在某些方面,提供了具有一个或多个氨基酸取代的抗TIGIT拮抗剂抗体、抗CD20抗体和/或抗CD38抗体变体。用于取代突变的目的位点包括HVR和FR。保守置换在表1中的“优选取代”标题下示出。更多实质性改变提供于表1的“示例性取代”标题下,并且在下文参考氨基酸侧链类别进行了进一步描述。可以将氨基酸取代引入目的抗体中,并且对产物进行

所需活性(例如,保留/改善的抗原结合、降低的免疫原性,或改善的ADCC或CDC)筛选。

[0342] 表1. 示例性和优选的氨基酸取代

原始残基	示例性取代	优选的取代
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn (N)	Gln; His; Asp、Lys; Arg	Gln
Asp (D)	Glu; Asn	Glu
Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; 正亮氨酸	Leu
Leu (L)	正亮氨酸; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
Lys (K)	Arg; Gln; Asn	Arg
Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val; Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe

[0343]

原始残基	示例性取代	优选的取代
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; 正亮氨酸	Leu

[0344]

[0345] 可根据共同的侧链特性将氨基酸分组:

[0346] (1) 疏水性: 正亮氨酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile;

[0347] (2) 中性亲水性: Cys、Ser、Thr、Asn、Gln;

[0348] (3) 酸性: Asp、Glu;

[0349] (4) 碱性: His、Lys、Arg;

[0350] (5) 影响链取向的残基: Gly、Pro;

[0351] (6) 芳族: Trp、Tyr、Phe。

[0352] 非保守性取代将需要用这些类别中的一个的成员交换另一类别。

[0353] 一种类型的置换变体涉及置换亲本抗体(例如,人源化抗体或人抗体)的一个或多个高变区残基。通常,相对于亲本抗体,选为用于进一步研究的一个或多个所得变体将在某些生物学特性方面(例如,亲和力增加、免疫原性降低)有改变(例如,改善)和/或将基本上保留亲本抗体的某些生物学特性。示例性取代变体是亲和力成熟抗体,其可例如使用诸如本文所述的那些基于噬菌体展示的亲和力成熟技术方便地生成。简言之,将一个或多个HVR残基突变并且将变体抗体展示在噬菌体上并针对特定生物活性(例如结合亲和力)进行筛选。

[0354] 例如,可改变(例如,取代)HVR,以改善抗体亲和力。此类改变可发生于HVR“热点”中,即由体细胞成熟过程中发生高频突变的密码子编码的残基(参见例如:Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008))和/或与抗原接触的残基(检测所得变体VH或VL的结合亲和力)。通过构建并自二级文库重新选择而实现的亲和力成熟已被例如Hoogenboom等人在*Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien等人编, Human Press, Totowa, NJ, (2001))中进行描述。在亲和力成熟的某些方面,通过多种方法(例如,易错PCR、链改组或寡核苷酸定向诱变)的任何一种将多样性引入选择用于成熟的可变基因中。接着创建二级文库。随后对该文库进行筛选以鉴别具有所需亲和力的任何抗体变体。引入多样性的另一种方法涉及HVR定向方法,其中将若干HVR残基(例如,每次4-6个残基)随机化。参与抗原结合的HVR残基可例如使用丙氨酸扫描突变或建模来特异性地鉴别。具体而言,常常靶向CDR-H3和CDR-L3。

[0355] 在某些方面,取代、插入或缺失可发生在一个或多个HVR内,只要此类改变基本上不降低抗体的抗原结合能力即可。例如,可在HVR中进行基本上不降低结合亲和力的保守性改变(例如,如本文提供的保守性取代)。此类改变可以在HVR的抗原接触残基之外。在上文提供的变体VH和VL序列的某些方面,每个HVR保持不变,或包含不超过一个、两个或三个氨基酸取代。

[0356] 可用于鉴别可被靶向诱变的抗体残基或区域的方法称作“丙氨酸扫描诱变”,如Cunningham和Wells (1989) *Science*, 244:1081-1085所述。在此方法中,鉴别残基或一组靶残基(例如,带电残基,诸如Arg、Asp、His、Lys和Glu)并用中性或带负电的氨基酸(例如,丙氨酸或多丙氨酸)替换以确定抗体与抗原的相互作用是否受到影响。可在对初始取代展示功能敏感性的氨基酸位置引入其他取代。可替代地或另外地,利用抗原-抗体复合物的晶体结构鉴别抗体与抗原之间的接触点。可靶向或消除作为取代的候选的此类接触残基和相邻残基。可筛选变体以确定它们是否具备期望的特性。

[0357] 氨基酸序列插入包括长度范围为一个残基至含有一百个或更多个残基的多肽的氨基和/或羧基末端融合,以及一个或多个氨基酸残基的序列内插入。末端插入的实例包括具有N末端甲硫氨酰残基的抗体。抗体分子的其他插入变体包括与增加抗体的血清半衰期的酶(例如对于ADEPT)或多肽的抗体的N末端或C末端的融合。

[0358] II. 糖基化变体

[0359] 在某些方面,可以改变本发明的抗TIGIT拮抗剂抗体、抗CD20抗体和/或抗CD38抗体以增加或降低抗体糖基化的程度。对本发明的抗TIGIT拮抗剂抗体、抗CD20抗体和/或抗CD38抗体添加或缺失糖基化位点可以通过改变氨基酸序列以产生或去除一个或多个糖基

化位点来方便地实现。

[0360] 当抗体包含Fc区时, 附接于其上的碳水化合物可以被改变。由哺乳动物细胞产生的天然抗体通常包含具有支链的双触角寡糖, 所述双触角寡糖通常通过N-连接附接于Fc区的CH2结构域的Asn297。参见, 例如, Wright等人TIBTECH 15:26-32 (1997)。寡糖可包括各种碳水化合物, 例如, 甘露糖、N-乙酰基葡萄糖胺 (GlcNAc)、半乳糖和唾液酸, 以及附接于双触角寡糖结构的“主干”中的GlcNAc的岩藻糖。在一些方面中, 对本发明的抗体中的寡糖进行修饰, 以产生具有某些改善的特性的抗体变体。

[0361] 在一方面, 提供了抗TIGIT拮抗剂抗体、抗CD20抗体和/或抗CD38抗体变体, 其具有缺乏连接(直接或间接)到Fc区的岩藻糖的碳水化合物结构。例如, 此类抗体中岩藻糖的含量可以为1%至80%、1%至65%、5%至65%或20%至40%。岩藻糖的量为通过计算相对于通过MALDI-TOF质谱测得的与Asn 297附接的所有糖结构(例如, 复合、杂合和高甘露糖结构)的总和, 糖链中在Asn297处的岩藻糖的平均量, 确定, 如WO 2008/077546中所述。Asn297是指位于Fc区中约297位的天冬酰胺残基(Fc区残基的EU编号); 然而, 由于抗体中的微小序列变化, Asn297也可以位于297位上游或下游大约 ± 3 个氨基酸, 即在294位和300位之间。此类岩藻糖基化变体可以具有改善的ADCC功能。参见例如美国专利公开号US 2003/0157108 (Presta, L.); US 2004/0093621 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd)。与“去岩藻糖基化”或“岩藻糖缺陷型”抗体变体有关的出版物的实例包括: US 2003/0157108; WO 2000/61739; WO 2001/29246; US 2003/0115614; US 2002/0164328; US 2004/0093621; US 2004/0132140; US 2004/0110704; US 2004/0110282; US 2004/0109865; WO 2003/085119; WO 2003/084570; WO 2005/035586; WO 2005/035778; WO2005/053742; WO2002/031140; Okazaki等人, J.Mol.Biol.336:1239-1249 (2004); Yamane-Ohnuki等人, Biotech.Bioeng.87:614 (2004)。能够产生去岩藻糖基化抗体的细胞系的示例包括蛋白岩藻糖基化缺陷的Lec13 CHO细胞(Ripka等人Arch.Biochem.Biophys.249:533-545 (1986); 美国专利申请号US 2003/0157108 A1, Presta, L; 和WO 2004/056312A1, Adams等人, 特别是实例11), 和敲除细胞系, 诸如 α -1,6-岩藻糖基转移酶基因(FUT8)敲除的CHO细胞(参见, 例如, Yamane-Ohnuki等人Biotech.Bioeng.87:614 (2004); Kanda, Y.等人, Biotechnol.Bioeng., 94(4):680-688 (2006); 和WO2003/085107)。

[0362] 鉴于上述, 在一些方面, 本发明的方法包括在分次、剂量递增给药方案的背景下向受试者施用抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体(例如替瑞利尤单抗))和/或包含去糖基化位点突变的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)或抗CD38抗体(例如达雷木单抗)变体。在一些方面, 去糖基化位点突变降低了抗体的效应子功能。在一些方面, 去糖基化位点突变是取代突变。在一些方面, 抗体包含在Fc区的取代突变, 其降低了效应子功能。在一些方面, 取代突变在氨基酸残基N297、L234、L235和/或D265 (EU编号)处。在一些方面, 取代突变选自以下项组成的组: N297G、N297A、L234A、L235A、D265A和P329G。在一些方面, 取代突变在氨基酸残基N297处。在一优选方面, 取代突变为N297A。

[0363] 抗TIGIT拮抗剂抗体、抗CD20抗体和/或抗CD38抗体变体进一步提供有二等分的寡糖, 例如, 其中附接于抗体的Fc区的双触角寡糖被GlcNAc二等分。此类抗体变体可以具有减少的岩藻糖基化和/或改善的ADCC功能。此类抗体变体的实例描述于例如WO 2003/011878 (Jean-Mairet等人)、美国专利号6,602,684 (Umana等人) 和US 2005/0123546 (Umana等人)

中。还提供了在附接于Fc区的寡糖中具有至少一个半乳糖残基的抗体变体。此类抗体变体可以具有改善的CDC功能。此类抗体变体描述于例如WO 1997/30087 (Patel等人); WO 1998/58964 (Raju, S.); 以及WO 1999/22764 (Raju, S.) 中。

[0364] III.Fc区变体

[0365] 在某些方面, 将一个或多个氨基酸修饰引入本发明的抗TIGIT拮抗剂抗体(例如, 本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体(例如替瑞利尤单抗))、抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)和/或抗CD38抗体(例如达雷木单抗)的Fc区, 从而产生Fc区变体(参见例如US 2012/0251531)。Fc区变体可包含人Fc区序列(例如人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4 Fc区), 其在一个或多个氨基酸位置上包含氨基酸修饰(例如取代)。

[0366] 在某些方面, 本发明考虑了具有一些但不是全部效应子功能的抗TIGIT拮抗剂抗体、抗CD20抗体或抗CD38抗体变体, 这使其成为应用的期望候选物, 其中抗体的体内半衰期是重要的, 而某些效应子功能(诸如补体和ADCC)是不必要的或有害的。可实施体外和/或体内细胞毒性测定, 以确认CDC和/或ADCC活性的减少/耗竭。例如, 可以进行Fc受体(FcR)结合测定以确保抗体缺乏Fc γ R结合(因此可能缺乏ADCC活性), 但是保留FcRn结合能力。介导ADCC的主要细胞NK细胞仅表达Fc (RIII, 而单核细胞表达Fc (RI、Fc (RII和Fc (RIII。造血细胞上的FcR表达总结在Ravetch和Kinet, Annu. Rev. Immunol. 9:457-492 (1991) 的第464页的表3中。用于评估目标分子的ADCC活性的体外测定的非限制性实例描述于美国专利号5, 500, 362 (参见例如Hellstrom, I. 等人Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83:7059-7063 (1986)) 和Hellstrom, I 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:1499-1502 (1985); 5, 821, 337 (参见Bruggemann, M. 等人, J. Exp. Med. 166:1351-1361 (1987))。替代地, 可以使用非放射性测定法(参见例如, 用于流式细胞术的ACT1™非放射性细胞毒性测定(Cell Technology, Inc. Mountain View, CA); 以及CYTOTOX96®非放射性细胞毒性测定(Promega, Madison, WI)。用于此类测定的有用效应细胞包括外周血单核细胞(PBMC)和自然杀伤(NK)细胞。替代地或另外地, 可例如在诸如在Clynes等人, Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 95:652-656 (1998) 中公开的动物模型中体内评估目的分子的ADCC活性。也可以进行C1q结合测定以确认抗体不能结合C1q, 因此缺乏CDC活性。参见例如WO 2006/029879和WO 2005/100402中的C1q和C3c结合ELISA。为评估补体激活, 可以执行CDC测定(参见例如Gazzano-Santoro等人J. Immunol. Methods 202:163 (1996); Cragg, M. S. 等人. Blood. 101:1045-1052 (2003); 以及Cragg, M. S. 和M. J. Glennie Blood. 103:2738-2743 (2004))。FcRn结合和体内清除/半衰期测定也可以使用本领域已知的方法执行(参见例如Petkova, S. B. 等人, Int'l. Immunol. 18 (12):1759-1769 (2006))。

[0367] 具有降低的效应子功能的抗体包括具有一个或多个Fc区残基238、265、269、270、297、327和329的取代的那些(美国专利号6, 737, 056和8, 219, 149)。此类Fc突变体包括在两个或多个第265、269、270、297和327位氨基酸处具有取代的Fc突变体, 包括所谓的“DANA”Fc突变体, 其残基265和297被取代为丙氨酸(美国专利号7, 332, 581和8, 219, 149)。

[0368] 在某些方面, 抗体中野生型人Fc区的位置329处的脯氨酸被甘氨酸或精氨酸或足够大的氨基酸残基取代, 从而破坏在Fc的脯氨酸329与Fc γ RIII的色氨酸残基Trp 87和Trp 110之间形成的Fc/Fc γ 受体界面内的脯氨酸夹层(Sondermann等人, Nature 406, 267-273 (20 Jul. 2000))。在某些方面, 抗体包含至少一个进一步的氨基酸取代。在一个方面, 进一步

的氨基酸取代为S228P、E233P、L234A、L235A、L235E、N297A、N297D或P331S,并且在又一个方面,该至少一个另外的氨基酸取代为人IgG1 Fc区的L234A和L235A或人IgG4 Fc区的S228P和L235E(参见例如US 2012/0251531),并且在又一个方面,该至少一个另外的氨基酸取代为人IgG1 Fc区的L234A和L235A以及P329G。

[0369] 描述了具有改善的或降低的与FcR的结合的某些抗体变体。(参见例如美国专利号6,737,056;WO 2004/056312;以及Shields等人,J.Biol.Chem.9(2):6591-6604(2001)。)

[0370] 在某些方面,抗体变体包含具有一个或多个改善ADCC的氨基酸取代的Fc区,例如,在Fc区的298、333和/或334位的取代(残基的EU编号)。

[0371] 在一些方面,在Fc区中进行导致改变(即,改善或减少)C1q结合和/或补体依赖性细胞毒性(CDC)的改变,例如,如美国专利号6,194,551、WO 99/51642以及Idusogie等人,J.Immunol.164:4178-4184(2000)中所描述。

[0372] 具有延长的半衰期和改善的与新生儿Fc受体(FcRn)结合、负责将母体IgG转移至胎儿(Guyer等人,J.Immunol.117:587(1976)和Kim等人,J.Immunol.24:249(1994))的抗体描述于US2005/0014934A1(Hinton等人)中。那些抗体包含这样的Fc区,所述Fc区中具有改善Fc区与FcRn的结合的一个或多个取代。此类Fc变体包括在以下Fc区残基中的一处或多处具有取代的Fc变体:238、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424或434,例如对Fc区残基434的取代(美国专利号7,371,826)。

[0373] 有关Fc区变体的其他实例,另外参见:Duncan和Winter,Nature 322:738-40(1988);美国专利号5,648,260;美国专利号5,624,821;以及WO 94/29351。

[0374] 在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体(例如替瑞利尤单抗))、抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)和/或抗CD38抗体(例如达雷木单抗)包括包含N297G突变的Fc区。

[0375] 在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体(例如替瑞利尤单抗))、抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)和/或抗CD38抗体(例如达雷木单抗)包含一个或多个重链恒定结构域,其中该一个或多个重链恒定结构域选自第一CH1(CH₁)结构域、第一CH2(CH₂)结构域、第一CH3(CH₃)结构域、第二CH1(CH₁)结构域、第二CH2(CH₂)结构域和第二CH3(CH₃)结构域。在一些方面,一个或多个重链恒定结构域中的至少一个与另一个重链恒定结构域配对。在一些方面,CH₃₁和CH₃₂结构域各自包含突起或腔,并且其中CH₃₁结构域中的突起或腔分别可定位在CH₃₂结构域中的腔或突起中。在一些方面,CH₃₁和CH₃₂结构域在所述突起和空腔之间的界面处相遇。在一些方面,CH₂₁和CH₂₂结构域各自包含突起或腔,并且其中CH₂₁结构域中的突起或腔分别可定位在CH₂₂结构域中的腔或突起中。在其它方面,CH₂₁和CH₂₂结构域在所述突起和空腔之间的界面处相遇。在一些方面,抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体(例如替瑞利尤单抗))、抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)和/或抗CD38抗体(例如达雷木单抗)是IgG1抗体。

[0376] IV.经半胱氨酸工程化改造的抗体变体

[0377] 在某些方面,期望产生经半胱氨酸工程化改造的抗TIGIT拮抗剂抗体、抗CD20抗体和/或抗CD38抗体,例如“thioMAbs”,其中抗体的一个或多个残基被半胱氨酸残基取代。在特定实施例中,取代的残基存在于抗体的可接近位点。通过用半胱氨酸取代那些残基,反应性硫醇基团由此定位于抗体的可接近位点,并且可用于将抗体与其他部分,诸如药物部分

或连接基-药物部分缀合,以产生免疫缀合物,如本文进一步所述。在某些方面,用半胱氨酸取代下列残基中的任何一个或多个:轻链的V205(Kabat编号);重链的A118(EU编号);以及重链Fc区的S400(EU编号)。可例如美国专利号7,521,541中所述生成半胱氨酸工程化改造的抗体

[0378] V. 抗体衍生物

[0379] 在某些方面,本文提供的本发明的抗TIGIT拮抗剂抗体(例如,抗TIGIT拮抗剂抗体或其变体(例如替瑞利尤单抗))、本发明的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)和/或本发明的抗CD38抗体(例如达雷木单抗或其变体)被进一步修饰以包含本领域已知且容易获得的额外的非蛋白质部分。适合于抗体衍生化的部分包括但不限于水溶性聚合物。水溶性聚合物的非限制性示例包括但不限于聚乙二醇(PEG)、乙二醇/丙二醇的共聚物、羧甲基纤维素、葡聚糖、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚-1,3-二氧戊环、聚-1,3,6-三噁烷、乙烯/马来酸酐共聚物、聚氨基酸(均聚物或随机共聚物)和葡聚糖或聚(n-乙烯吡咯烷酮)聚乙二醇、丙二醇均聚物、聚环氧丙烷/环氧乙烷共聚物、聚氧乙烯化多元醇(例如甘油)、聚乙烯醇以及它们的混合物。由于其在水中的稳定性,聚乙二醇丙醛在制造中可具有优势。聚合物可具有任何分子量,并且可以具有支链或不具有支链。附接至抗体的聚合物的数目可变,并且如果附接了多于一个聚合物,那么它们可以为相同或不同的分子。通常,可基于以下考虑因素测定用于衍生化的聚合物的数目和/或类型,包括但不限于抗体待改善的特定特性或功能、抗体衍生物是否将用于限定条件下的疗法等。

[0380] 在另一方面,提供了抗体和可通过暴露于辐射而选择性地加热的非蛋白质性部分的缀合物。在一个方面,非蛋白质性部分为碳纳米管(Kam等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 102:11600-11605(2005))。辐射可具有任何波长,并且包括但不限于对普通细胞没有伤害、但是将非蛋白质性部分加热至抗体-非蛋白质性部分近端的细胞被杀死的温度的波长。

[0381] 重组生产方法

[0382] 本发明的抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体(例如替瑞利尤单抗))、抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)和/或抗CD38抗体(例如达雷木单抗)可以是使用重组方法和组合物产生,例如,如美国专利号4,816,567中所述,其通过引用整体并入本文。

[0383] 为重组生产抗TIGIT拮抗剂抗体、抗CD20抗体和/或抗CD38抗体,将编码抗体的核酸分离并且插入至一个或多个载体中以用于在宿主细胞中进一步克隆和/或表达。可以使用常规程序来容易地对此类核酸进行分离和测序(例如,通过使用能够与编码抗体的重链和轻链的基因特异性结合的寡核苷酸探针)。

[0384] 用于克隆或表达编码抗体的载体的合适宿主细胞包括本文所述的原核或真核细胞。例如,可以在细菌中产生抗体,特别是当不需要糖基化和Fc效应子功能时。关于在细菌中表达抗体片段和多肽,参见例如美国专利No.5,648,237、No.5,789,199和No.5,840,523。(另请参见Charlton,Methods in Molecular Biology,第248卷(B.K.C.Lo编,Humana Press,Totowa,NJ,2003),第245-254页,其描述抗体片段在大肠杆菌中的表达。)抗体可在表达后在可溶性级分中从细菌细胞糊中分离,并且可以进一步纯化。

[0385] 除了原核生物外,诸如丝状真菌或酵母等真核微生物也是用于编码抗体的载体的合适克隆或表达宿主,所述真核微生物包括这样的真菌和酵母菌株,其糖基化途径已经“人源化”,从而导致产生具有部分或完全人糖基化模式的抗体。参见Gerngross,

Nat.Biotech.22:1409-1414(2004),和Li et al.,Nat.Biotech.24:210-215(2006)。

[0386] 用于表达糖基化抗体的合适宿主细胞也来源于多细胞生物(无脊椎动物和脊椎动物)。无脊椎动物细胞的实例包括植物细胞和昆虫细胞。已经鉴定出了许多可以与昆虫细胞一起使用的杆状病毒株,特别是用于转染草地夜蛾(*Spodoptera frugiperda*)细胞。

[0387] 植物细胞培养物也可用作宿主。参见例如,美国专利号5,959,177、6,040,498、6,420,548、7,125,978和6,417,429(描述了用于在转基因植物中产生抗体的PLANTIBODIES™技术)。

[0388] 脊椎动物细胞也可用作宿主。例如,适于在悬浮液中生长的哺乳动物细胞系可能是有用的。其他有用的哺乳动物宿主细胞系的实例是由SV40(COS-7)转化的猴肾CV1系;人胚胎肾系(293或293细胞描述于例如Graham et al.,J.Gen Virol.36:59(1977));幼仓鼠肾细胞(BHK);小鼠支持细胞(TM4细胞,例如描述于Mather,Biol.Reprod.23:243-251(1980));猴肾细胞(CV1);非洲绿猴肾细胞(VERO-76);人宫颈癌细胞(HELA);犬肾细胞(MDCK;buffalo大鼠肝细胞(BRL 3A);人肺细胞(W138);人肝细胞(Hep G2);小鼠乳腺肿瘤(MMT 060562);TRI细胞,例如描述于Mather et al.,Annals N.Y.Acad.Sci.383:44-68(1982)中所述);MRC 5细胞;以及FS4细胞。其他有用的哺乳动物宿主细胞系包括中国仓鼠卵巢(CHO)细胞,包括DHFR-CHO细胞(Urlaub et al.,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 77:4216(1980));和骨髓瘤细胞系,例如Y0、NS0和Sp2/0。有关适用于抗体生产的某些哺乳动物宿主细胞系的综述,请参见例如Yazaki和Wu,Methods in Molecular Biology,Vol.248(B.K.C.Lo,编,Humana Press,Totowa,NJ),pp.255-268(2003)。

[0389] 免疫缀合物

[0390] 本发明还提供免疫缀合物,其包含与一种或多种细胞毒性剂缀合的本发明的抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体(例如替瑞利尤单抗))、抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)和/或抗CD38抗体(例如达雷木单抗),所述一种或多种细胞毒性剂为诸如化学治疗剂或药物、生长抑制剂、毒素(例如细菌、真菌、植物或动物来源的蛋白质毒素、酶活性毒素,或其片段),或放射性同位素。

[0391] 在一个方面,免疫缀合物为抗体-药物缀合物(ADC),其中抗体缀合至一种或多种药物,包括但不限于美登木素类(参见美国专利号5,208,020、5,416,064和欧洲专利EP 0 425 235B1);auristatin,诸如单甲基auristatin药物部分DE和DF(MMAE和MMAF)(参见美国专利号5,635,483和5,780,588以及7,498,298);多拉司他汀;卡奇霉素或其衍生物(参见美国专利号5,712,374、5,714,586、5,739,116、5,767,285、5,770,701、5,770,710、5,773,001和5,877,296;Hinman等人,Cancer Res.53:3336-3342(1993);和Lode等人,Cancer Res.58:2925-2928(1998));蒽环类药物,诸如柔红霉素或阿霉素(参见Kratz等人,Current Med.Chem.13:477-523(2006);Jeffrey等人,Bioorganic&Med.Chem.Letters 16:358-362(2006);Torgov等人,Bioconj.Chem.16:717-721(2005);Nagy等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 97:829-834(2000);Dubowchik等人,Bioorg.&Med.Chem.Letters 12:1529-1532(2002);King等人,J.Med.Chem.45:4336-4343(2002);以及美国专利号6,630,579);甲氨蝶呤;长春地碱;紫杉烷,诸如多西他赛、紫杉醇、拉罗他赛、替塞他赛和奥他他赛;单端孢霉毒素和CC1065。

[0392] 在另一方面,免疫缀合物包含与酶活性毒素或其片段缀合的本文所述的抗TIGIT

拮抗剂抗体(例如替瑞利尤单抗)、抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)和/或抗CD38抗体(例如达雷木单抗),所述酶活性毒素或其片段包括但不限于白喉A链、白喉毒素的非结合活性片段、外毒素A链(来自铜绿假单胞菌)、蓖麻毒蛋白A链、相思豆毒蛋白A链、蒴莲根毒素A链、 α -次黄嘌呤、油桐蛋白、石竹蛋白(dianthin protein)、美洲商陆蛋白(Phytolacca americana protein)(PAPI、PAPII和PAP-S)、苦瓜抑制剂、姜黄素、巴豆毒素、肥皂草抑制剂、明胶、丝林霉素(mitogellin)、局限曲霉素、酚霉素、依诺霉素和单端孢菌素。

[0393] 在另一方面,免疫缀合物包含如本文所述的抗TIGIT拮抗剂抗体(例如替瑞利尤单抗)、如本文所述的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)和/或如本文所述的抗CD38抗体(例如达雷木单抗)与放射性原子缀合形成的放射性缀合物。多种放射性同位素可用于生产放射性缀合物。实例包括 At^{211} 、 I^{131} 、 I^{125} 、 Y^{90} 、 Re^{186} 、 Re^{188} 、 Sm^{153} 、 Bi^{212} 、 P^{32} 、 Pb^{212} 和Lu的放射性同位素。当放射性缀合物用于检测时,它可能包含用于闪烁显像研究的放射性原子,例如,tc99m或I123,或用于核磁共振(NMR)成像(也称为磁共振成像,mri)的自旋标记物,诸如碘-123、碘-131、钆-111、氟-19、碳-13、氮-15、氧-17、钆、锰或铁。

[0394] 可以使用多种双功能蛋白偶联剂,诸如N-琥珀酰亚胺基-3-(2-吡啶基二硫代)丙酸酯(SPDP)、4-(N-马来酰亚胺基甲基)环己烷-1-羧酸琥珀酰亚胺酯(SMCC)、亚氨基硫杂环戊烷(IT)、亚氨基酯的双官能衍生物(诸如己二酸二甲酯盐酸盐)、活性酯(诸如辛二酸二琥珀酰亚胺基酯)、醛(诸如戊二醛)、双叠氮基化合物(诸如双(对叠氮基苯甲酰基)己二胺)、双重氮衍生物(诸如双-(对重氮苯甲酰基)-乙二胺)、二异氰酸酯(诸如甲苯2,6-二异氰酸酯)和双活性氟化合物(诸如1,5-二氟-2,4-二硝基苯)制备抗体和细胞毒剂的缀合物。例如,可以如Vitetta等人,Science 238:1098(1987)中所述制备蓖麻毒蛋白免疫毒素。碳-14标记的1-异硫氰基苄基-3-甲基二亚乙基三胺五乙酸(MX-DTPA)为一种示例性螯合剂,用于将放射性核苷酸缀合至抗体。参见W094/11026。连接基可以为促进细胞中细胞毒性药物释放的“可切割连接基”。例如,可以使用对酸不稳定的连接基、肽酶敏感的连接基、对光不稳定的连接基、二甲基连接基或含二硫键的连接基(Chari等人,Cancer Res.52:127-131(1992);美国专利号5,208,020)。

[0395] 本文的免疫缀合物或ADC明确考虑但不限于用交联剂制备的此类缀合物,包括但不限于市售的(例如,来自Pierce Biotechnology, Inc., Rockford, IL., U.S.A) BMPS、EMCS、GMBS、HBVS、LC-SMCC、MBS、MPBH、SBAP、SIA、SIAB、SMCC、SMPB、SMPH、磺基-EMCS、磺基-GMBS、磺基-KMUS、磺基-MBS、磺基-SIAB、磺基-SMCC、磺基-SMPB和SVSB(琥珀酰亚胺基-(4-乙烯基磺)苯甲酸酯)。

[0396] V. 药物组合物和制剂

[0397] 本文所述的任何抗TIGIT拮抗剂抗体和抗CD20抗体或抗CD38抗体均可用于药物组合物和制剂。抗TIGIT拮抗剂抗体和抗CD20抗体或抗CD38抗体的药物组合物和制剂可以通过将具有期望纯度的这种抗体与一种或多种任选的药用载体(Remington's Pharmaceutical Sciences,第16版,Osol,A.编辑(1980))混合,以冻干制剂或水性溶液的形式制备。药用载体在所采用的剂量和浓度下通常对受体无毒,包括但不限于:缓冲剂,例如磷酸盐、柠檬酸盐和其它有机酸;抗氧化剂,包括抗坏血酸和甲硫氨酸;防腐剂(例如十八烷基二甲基苄基氯化铵;六甲基氯化铵;苯扎氯铵;苄索氯铵;苯酚,丁醇或苄醇;对羟基苯甲酸烷基酯,例如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯;邻苯二酚;间苯二酚;环己醇;3-

戊醇;和间甲酚);低分子量(少于约10个残基)多肽;蛋白质,例如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白;亲水性聚合物,例如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸,例如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸;单糖,二糖和其它碳水化合物,包括葡萄糖、甘露糖或糊精;螯合剂,如EDTA;糖,如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨醇;成盐的抗衡离子,例如钠;金属络合物(例如锌蛋白络合物);和/或非离子表面活性剂,例如聚乙二醇(PEG)。本文的示例性药用的载体还包括间质药物分散剂例如可溶性中性活性透明质酸酶糖蛋白(sHASEGP),诸如人可溶性PH-20透明质酸酶糖蛋白,例如rHuPH20(HYLENEX[®], Baxter International, Inc.)。某些示例性sHASEGP和使用方法(包括rHuPH20)描述于美国专利公布号2005/0260186和2006/0104968中。在一个方面,将sHASEGP与一种或多种附加的糖胺聚糖酶(诸如软骨素酶)混合。

[0398] 示例性的冻干抗体制剂描述于美国专利号6,267,958中。水性抗体制剂包括在美国专利号6,171,586和W02006/044908中描述的那些,后者中的制剂包含组氨酸-乙酸盐缓冲剂。

[0399] 本文的制剂还可含有多于一种对于所治疗的特定适应症是必需的活性成分,优选是具有不会彼此不利地影响的互补活性的活性成分。例如,可以期望进一步提供另外的治疗剂(例如,化疗剂、细胞毒性剂、生长抑制剂和/或抗激素剂,诸如上文所述的那些)。此类活性成分适当地以对预期目的有效的量组合存在。

[0400] 活性成分可以包埋在例如通过凝聚技术或通过界面聚合而制备的微胶囊(例如分别为羟甲基纤维素或明胶微胶囊和聚(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊)中;包埋在胶体药物递送系统(例如,脂质体、白蛋白微球、微乳液、纳米粒子和纳米胶囊)中;或包埋在粗乳液中。此类技术公开于Remington's Pharmaceutical Sciences第16版,Osol, A. 编(1980)。

[0401] 可以制备缓释制备物。缓释制备物的合适实例包括含有抗体的固态疏水聚合物的半透性基质,所述基质是例如膜或微胶囊等成型制品的形式。用于体内施用的制剂通常是无菌的。例如,无菌可以通过无菌过滤膜过滤而容易地实现。

[0402] VI. 制品和试剂盒

[0403] 在本发明的另一方面中,提供了一种制品或试剂盒,其含有可用于治疗、预防和/或诊断上述疾患的物质。该制品包括容器和在该容器上或与该容器相关的标签或包装说明书。合适的容器包括例如瓶子、小瓶、注射器、IV溶液袋等。所述容器可以由诸如玻璃或塑料等多种材料形成。所述容器容纳组合物,该组合物本身或与另一种组合物组合能够有效地治疗、预防和/或诊断病症,并且所述容器可以具有无菌入口(例如,所述容器可以是静脉内溶液袋或具有可由皮下注射针刺穿的塞子的小瓶)。

[0404] 组合物中的至少一种活性剂是本发明的抗TIGIT拮抗剂抗体。标签或包装插页指示,该组合物用于治疗选择的病症(例如癌症,例如血液癌症,例如骨髓瘤(例如Mm,例如复发性或难治性MM)或淋巴瘤(例如NHL,例如复发性或难治性DLBCL或者复发性或难治性FL))。此外,所述制品可包括(a)第一容器,所述第一容器中含有组合物,其中所述组合物包含本发明的抗体;以及(b)第二容器,所述第二容器中含有组合物,其中所述组合物包含另外的细胞毒性剂或其他治疗剂。本发明该方面中的制品还可包含包装插页,所述包装插页指示所述组合物可用于治疗特定病症。替代性地或除此之外,所述制品可以还包括第二(或第三)容器,该二(或第三)容器包含药用缓冲剂,诸如抑菌性注射用水(BWFI)、磷酸盐缓冲盐水、林格氏液和葡萄糖溶液。所述制品可以还包括从商业和用户角度来看所需的其他物

质,包括其他缓冲剂、稀释剂、过滤器、针头和注射器。

[0405] 在一个方面,提供了一种试剂盒,包括抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体(例如替瑞利尤单抗))、抗CD38抗体(例如达雷木单抗)和包装插页,该包装插页包括在包括至少九个给药周期的给药方案中向患有血液癌症(例如骨髓瘤(例如MM,例如复发性或难治性MM))的受试者施用约30mg至约1200mg的固定剂量的抗TIGIT拮抗剂抗体和约8mg/kg至约24mg/kg的剂量的抗CD38抗体的说明,其中(a)抗TIGIT拮抗剂抗体每三周施用一次,并且(b)抗CD38抗体在给药周期1-3中的各周期每周施用一次,给药周期4-8中的各周期每三周施用一次,并且从给药周期9开始每四周施用一次。

[0406] 在另一方面,提供了一种试剂盒,包括抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体(例如替瑞利尤单抗))、抗CD38抗体(例如达雷木单抗)和包装插页,该包装插页包括在包括至少九个给药周期(其中每个给药周期的长度为21天)的给药方案中向患有MM(例如复发性或难治性MM)的受试者施用约600mg的固定剂量的抗TIGIT拮抗剂抗体和约16mg/kg的剂量的抗CD38抗体的说明,其中(a)抗TIGIT拮抗剂抗体每三周施用一次,并且(b)抗CD38抗体在给药周期1-3中的各周期每周施用一次,给药周期4-8中的各周期每三周施用一次,并且从给药周期9开始每四周施用一次。

[0407] 在另一方面,提供了一种试剂盒,包括替瑞利尤单抗、达雷木单抗和包装插页,该包装插页包括在包括至少九个给药周期(其中每个给药周期的长度为21天)的给药方案中向患有MM(例如复发性或难治性MM)的受试者施用约600mg的固定剂量的替瑞利尤单抗和约16mg/kg的剂量的达雷木单抗的说明,其中(a)替瑞利尤单抗每三周施用一次,并且(b)达雷木单抗在给药周期1-3中的各周期每周施用一次,给药周期4-8中的各周期每三周施用一次,并且从给药周期9开始每四周施用一次。

[0408] 在另一方面,提供了一种试剂盒,包括抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体(例如替瑞利尤单抗))、抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)和包装插页,该包装插页包括在包括至少第一和第二给药周期的给药方案中向患有血液癌症(例如淋巴瘤(例如NHL,例如复发性或难治性DLBCL或者复发性或难治性FL))的受试者施用约30mg至约1200mg的固定剂量的抗TIGIT拮抗剂抗体和约250mg/m²至约500mg/m²的剂量的抗CD20抗体的说明,其中(a)抗TIGIT拮抗剂抗体每三周施用一次,并且(b)抗CD20抗体每周施用一次。

[0409] 在另一方面,提供了一种试剂盒,包括抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体(例如替瑞利尤单抗))、抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)和包装插页,该包装插页包括在包括至少第一和第二给药周期(其中每个给药周期的长度是21天)的给药方案中向患有淋巴瘤(例如NHL,例如复发性或难治性DLBCL或者复发性或难治性FL)的受试者联合施用600mg的固定剂量的抗TIGIT拮抗剂抗体的药物和375mg/m²的剂量的抗CD20抗体的说明,并且其中(a)每个给药周期包括在或约在每个给药周期的第1天施用的单剂量的抗TIGIT拮抗剂抗体;(b)第一给药周期包括第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3)的抗CD20抗体,其中C1D1、C1D2和C1D3分别在或约在第一给药周期的第1、8和15天施用;和(c)第二给药周期进一步包括在或约在第二给药周期的第1天施用的单剂量的抗CD20抗体,并且其中给药方案包括总共四次剂量的抗CD20抗体。

[0410] 在另一方面,提供了一种试剂盒,包括替瑞利尤单抗、利妥昔单抗和包装插页,该包装插页在包括至少第一和第二给药周期的给药方案中向患有淋巴瘤(例如NHL,例如复发

性或难治性DLBCL或者复发性或难治性FL)的受试者施用600mg的固定剂量的替瑞利尤单抗和375mg/m²的剂量的利妥昔单抗的说明,其中每个给药周期的长度是21天,并且其中(a)每个给药周期包括在或约在每个给药周期的第1天施用的单剂量的替瑞利尤单抗;(b)第一给药周期包括第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3)的利妥昔单抗,其中C1D1、C1D2和C1D3分别在或约在第一给药周期的第1、8和15天施用;和(c)第二给药周期进一步包括在或约在第二给药周期的第1天施用的单剂量的利妥昔单抗,并且其中给药方案包括总共四次剂量的利妥昔单抗。

[0411] 在另一方面,提供了一种试剂盒,包括抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体(例如替瑞利尤单抗))、抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)和包装插页,该包装插页包括在包括至少第一、第二和第三给药周期的给药方案中向患有血液癌症(例如淋巴瘤(例如NHL,例如复发性或难治性DLBCL或者复发性或难治性FL))的受试者施用约30mg至约1200mg的固定剂量的抗TIGIT拮抗剂抗体和约250mg/m²至约500mg/m²的剂量的抗CD20抗体的说明,其中(a)抗TIGIT拮抗剂抗体每三周施用一次,并且(b)抗CD20抗体每周施用一次。

[0412] 在另一方面,提供了一种试剂盒,包括抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体(例如替瑞利尤单抗))、抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)和包装插页,该包装插页包括在包括至少第一、第二和第三给药周期(其中每个给药周期的长度是21天)的给药方案中向患有淋巴瘤(例如NHL,例如复发性或难治性DLBCL或者复发性或难治性FL)的受试者联合施用600mg的固定剂量的抗TIGIT拮抗剂抗体的药物和375mg/m²的剂量的抗CD20抗体的说明,并且其中(a)每个给药周期包括在或约在每个给药周期的第1天施用的单剂量的抗TIGIT拮抗剂抗体;(b)第一给药周期包括第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3)的抗CD20抗体,其中C1D1、C1D2和C1D3分别在或约在第一给药周期的第1、8和15天施用;(c)第二给药周期进一步包括分别在或约在第二给药周期的第1、8和15天施用的第一剂量(C2D1)、第二剂量(C2D2)和第三剂量(C2D3)的抗CD20抗体;(d)第三给药周期进一步包括分别在或约在第三给药周期的第1和8天施用的第一剂量(C3D1)和第二剂量(C3D2)的抗CD20抗体,其中给药方案包括总共八次剂量的抗CD20抗体。

[0413] 在另一方面,提供了一种试剂盒,包括替瑞利尤单抗、利妥昔单抗和包装插页,该包装插页包括在包括至少第一、第二和第三给药周期的给药方案中向患有淋巴瘤(例如NHL,例如复发性或难治性DLBCL或者复发性或难治性FL)的受试者施用600mg的固定剂量的替瑞利尤单抗和375mg/m²的剂量的利妥昔单抗的说明,其中每个给药周期的长度是21天,并且其中(a)每个给药周期包括在或约在每个给药周期的第1天施用的单剂量的替瑞利尤单抗;(b)第一给药周期包括第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3)的利妥昔单抗,其中C1D1、C1D2和C1D3分别在或约在第一给药周期的第1、8和15天施用;(c)第二给药周期进一步包括分别在或约在第二给药周期的第1、8和15天施用的第一剂量(C2D1)、第二剂量(C2D2)和第三剂量(C2D3)的利妥昔单抗;(d)第三给药周期进一步包括分别在或约在第三给药周期的第1和8天施用的第一剂量(C3D1)和第二剂量(C3D2)的利妥昔单抗,其中给药方案包括总共八次剂量的利妥昔单抗。

[0414] 在另一方面,本发明的特征在于一种试剂盒,其包括本发明的抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体(例如替瑞利尤单抗))、抗CD38抗体(例如达雷木单

抗)和包装插页,该包装插页包含根据本文公开的任何方法使用抗TIGIT拮抗剂抗体和抗CD38抗体治疗受试者的癌症(例如血液癌症,例如骨髓瘤(例如MM,例如复发性或难治性MM))的说明。

[0415] 在另一方面,本发明的特征在于一种试剂盒,其包括本发明的抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体(例如替瑞利尤单抗))、抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)和包装插页,该包装插页包含根据本文公开的任何方法使用抗TIGIT拮抗剂抗体和抗CD20抗体治疗受试者的癌症(例如血液癌症,例如淋巴瘤(例如NHL,例如复发性或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤或者复发性或难治性滤泡性淋巴瘤))的说明。在上述方面中的任一个,受试者可以例如是人。特别考虑本文所述的抗TIGIT拮抗剂抗体和抗CD20抗体或抗CD38抗体中的任一个可包括在试剂盒中。

[0416] 在另一方面,本发明的特征在于一种试剂盒,其包括抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体(例如替瑞利尤单抗))和包装插页,该包装插页包括在包括一个或多个给药周期的给药方案中向患有血液癌症(例如骨髓瘤(例如多发性骨髓瘤(MM),例如复发性或难治性MM)或淋巴瘤(例如,非霍奇金淋巴瘤(NHL),例如,复发性或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)或者复发或难治性滤泡性淋巴瘤(FL)))的受试者施用约30mg至约1200mg的固定剂量的抗TIGIT拮抗剂抗体的说明,其中抗TIGIT拮抗剂抗体每三周施用一次。

[0417] 在另一方面,提供了一种试剂盒,其包括抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体(例如替瑞利尤单抗))和包装插页,该包装插页包含在包括一个或多个给药周期的给药方案中向患有MM(例如复发性或难治性MM)的受试者施用600mg的固定剂量的抗TIGIT拮抗剂抗体的说明,其中每个给药周期的长度为21天,并且其中抗TIGIT拮抗剂抗体每三周施用一次。

[0418] 在另一方面,提供了一种试剂盒,包括替瑞利尤单抗和包装插页,该包装插页包括在包括一个或多个给药周期的给药方案中向患有MM(例如复发性或难治性MM)的受试者施用600mg的固定剂量的替瑞利尤单抗的说明,其中每个给药周期的长度为21天,并且其中替瑞利尤单抗每三周施用一次。在一些方面,说明可进一步指示将替瑞利尤单抗作为单一疗法施用。

[0419] 在另一方面,提供了一种试剂盒,其包括抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体(例如替瑞利尤单抗))和包装插页,该包装插页包含在包括一个或多个给药周期的给药方案中向患有NHL(例如复发性或难治性DLBCL或者复发性或难治性FL)的受试者施用600mg的固定剂量的抗TIGIT拮抗剂抗体的说明,其中每个给药周期的长度为21天,并且其中抗TIGIT拮抗剂抗体每三周施用一次。

[0420] 在另一方面,提供了一种试剂盒,包括替瑞利尤单抗和包装插页,该包装插页包括在包括一个或多个给药周期的给药方案中向患有NHL(例如复发性或难治性DLBCL或者复发性或难治性FL)的受试者施用600mg的固定剂量的替瑞利尤单抗的说明,其中每个给药周期的长度为21天,并且其中替瑞利尤单抗每三周施用一次。在一些方面,说明可进一步指示将替瑞利尤单抗作为单一疗法施用。

[0421] 在另一方面,本发明的特征在于一种试剂盒,其包括本发明的抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT拮抗剂抗体(例如替瑞利尤单抗))和包装插页,该包装插页包含

根据本文公开的任何方法使用抗TIGIT拮抗剂抗体治疗受试者的癌症(例如血液癌症(例如骨髓瘤(例如,多发性骨髓瘤(MM),例如复发性或难治性MM)或淋巴瘤(例如非霍奇金淋巴瘤(NHL),例如复发性或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)或者复发性或难治性滤泡性淋巴瘤(FL)))的说明。在上述方面中的任一个,受试者可以例如是人。特别考虑本文所述的抗TIGIT拮抗剂抗体中的任一个可包括在试剂盒中。

[0422] VII. 实例

[0423] 以下是本发明的方法的实例。应当理解,在给出以上提供的一般描述的情况下,可以实践各种其他方面。

[0424] 实例1. 抗TIGIT拮抗剂抗体单独或与抗CD38抗体或抗CD20抗体联合对血液癌症患者的功效

[0425] 评估用抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT抗体(例如替瑞利尤单抗))与抗CD38抗体(例如达雷木单抗)或抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)联合治疗患有血液癌症(例如多发性骨髓瘤(MM)(例如复发性或难治性MM)或非霍奇金淋巴瘤(NHL)(例如复发性或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL))或滤泡性淋巴瘤(FL))的患者的功效和安全性,患者被纳入Ia/Ib期开放标签、全球、多中心研究。

[0426] 纳入/排除标准

[0427] 要取得资格,患者必须签署知情同意书,签署时年 ≥ 18 岁,有能力遵守研究方案,东部肿瘤协作组(ECOG)表现状态为0或1,预期寿命 ≥ 12 周。经历过先前抗癌疗法不良事件的患者必须已消退至 ≤ 1 级,但任何级别的脱发、白斑和厌食症、 ≤ 2 级的周围感觉或运动神经病变以及用替代疗法控制的内分泌病变除外。

[0428] 患者还必须具有 ≤ 3 x正常上限(ULN)的AST和ALT,以及 ≤ 1.5 xULN的血清总胆红素。患者还必须有 ≤ 2.5 x ULN的碱性磷酸酶。患有经记录的肝转移或骨转移的患者可能有 ≤ 5 x ULN的碱性磷酸酶。患者还必须在第一剂量的研究治疗前14天内血小板计数 $\geq 75,000/\mu\text{L}$,并且绝对中性粒细胞计数(ANC) $\geq 1000/\mu\text{L}$ 。

[0429] 患者还必须同意提供骨髓活检和抽吸样本,以进行评估和协议中的详细说明。

[0430] 生育潜力妇女必须同意在治疗期间和最后一剂量的抗TIGIT拮抗剂抗体(例如替瑞利尤单抗)后5个月内、最后一剂量的抗CD38抗体(例如达雷妥尤单抗)后3个月内、和最后一剂量的抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)后12个月内(以较晚者为准),保持不进行异性性交或使用每年失败率 $< 1\%$ 的避孕方法。

[0431] 如果女性处于月经初潮后,未达到绝经后状态(连续 ≥ 12 个月闭经,除更年期以外没有确定的原因),并且没因手术(即切除卵巢、输卵管和/或子宫)或调查人员确定的其他原因(例如苗勒管发育不全)而永久不育,则认为妇女有生育潜力。生育潜力的定义可能会根据当地的指导方针或法规进行调整。

[0432] 每年失败率为 $< 1\%$ 的避孕方法的实例包括双侧输卵管结扎、男性绝育、抑制排卵的激素避孕药、释放激素的宫内节育器和铜宫内节育器。激素避孕法必须辅以屏障法。

[0433] 男性必须同意在治疗期间和最后一剂量的抗TIGIT拮抗剂抗体和/或抗CD38抗体后三个月内、以及最后一剂量的抗CD20抗体后5个月内(以较晚者为准),不进行异性性交或使用避孕套,并避免捐献精子,以避免暴露胚胎。

[0434] 应该根据临床试验的持续时间以及患者的优选和惯常生活方式来评估性节欲的

可靠性。定期禁欲(例如日历、排卵、症状体温避孕或排卵后的方法)和戒断不是可接受的防止药物暴露的方法。如果当地指南或法规有要求,有关禁欲可靠性的信息将在当地知情同意书中说明。

[0435] 在首次研究药物施用前4周内,患者不得使用任何化疗、单克隆抗体、放射免疫缀合物、激素疗法、放射疗法和/或抗体-药物缀合物。

[0436] 患者不得在首次研究药物施用前30天内接受过CAR-T疗法。在首次研究药物施用前6周内或药物的5个半衰期(以较短者为准)内,患者不得接受任何化疗剂治疗或任何其他抗癌药物(研究性或其他)的治疗,但有以下例外:

[0437] (a) 在首次研究药物施用前6周内或药物的五个半衰期内(以较短者为准)的细胞因子疗法和/或癌症疫苗的在先治疗;

[0438] (b) 在首次研究药物施用前4周内或五个半衰期内(以较短者为准)的免疫检查点抑制剂(包括但不限于抗CTLA4、抗PD-1和/或抗PD-L1治疗性抗体)的在先治疗;

[0439] (c) 本协议中未明确描述的先前癌症免疫疗法应与医学监察员讨论以确定潜在的资格;

[0440] (d) 激素替代疗法或口服避孕药;

[0441] (e) 首次研究药物施用前7天内的草药疗法;和/或

[0442] (f) 在首次研究药物施用前14天内,接受过针对疼痛转移或潜在敏感部位(例如硬膜外腔)转移的姑息放疗。

[0443] 有任何归因于在先癌症免疫疗法相关4级不良事件发生史(通过替代疗法得到控制的内分泌疾病或无症状的血清淀粉酶或脂肪酶升高除外)的患者无资格。此外,如果患者因 ≥ 3 级不良事件(但用替代疗法控制的3级内分泌病或血清淀粉酶或脂肪酶无症状升高除外)导致永久停用在先免疫治疗药物和/或发生在周期1第1天的前 ≤ 6 个月,和/或因1-2级不良事件在与在先免疫治疗药物相关的停止治疗后未消退至基线(但2级周围感觉或运动神经病变、任何级脱发或白癜风除外),和/或用替代疗法治疗内分泌病,则不符合资格。因免疫相关不良事件接受皮质类固醇治疗的患者必须证明在停用皮质类固醇后 ≥ 4 周内无相关症状或体征。

[0444] 接受过任何在先抗TIGIT药物治疗的患者也不符合资格。患者在首次研究药物施用前100天内不得接受过在先同种异体SCT、自体SCT或先实体器官移植。

[0445] 有自身免疫性疾病或免疫缺陷活动期或病史的患者(包括但不限于重症肌无力、肌炎、自身免疫性肝炎、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、炎症性肠病、抗磷脂抗体综合征、韦格纳肉芽肿病、干燥综合征、格林-巴雷综合征或多发性硬化症)没有资格。

[0446] 有自身免疫相关性甲状腺功能减退症病史且使用甲状腺替代激素的患者、接受稳定胰岛素治疗的受控1型糖尿病患者、或有疾病相关免疫性血小板减少性紫癜或自身免疫性溶血性贫血病史的患者均符合条件。

[0447] 如果满足以下所有条件,患有湿疹、银屑病、慢性单纯性苔藓或仅具有皮肤病表现的白癜风(例如,银屑病关节炎患者除外)的患者符合本研究的资格:

[0448] (a) 皮疹必须覆盖 $< 10\%$ 的体表面积

[0449] (b) 疾病被良好控制在基线并且仅需要使用低效局部皮质类固醇

[0450] (c) 在过去12个月内没有发生需要补骨脂素加紫外线A辐射、甲氨蝶呤、类视黄醇、

生物制剂、口服钙调神经磷酸酶抑制剂或高效或口服皮质类固醇的潜在病症的急性恶化。

[0451] 患者不得有特发性肺纤维化、机化性肺炎(例如闭塞性细支气管炎)、药物性肺炎或特发性肺炎的病史,或胸部CT扫描筛查发现活动性肺炎的证据(放射场中放射性肺炎病史除外(纤维化))、证实的进展性多灶性白质脑病(PML)、软脑膜疾病、对单克隆抗体疗法(或重组抗体相关融合蛋白)的严重过敏或过敏反应、或已知对CHO细胞产物过敏、或可能影响遵守协议或结果解释的其他恶性肿瘤。患者必须没有未经手术和/或放疗进行明确治疗的脊髓压迫症,或具有在先经诊断和治疗的脊髓压迫症,但没有证据表明筛查前疾病在临床上稳定>2周。

[0452] 在首次研究药物施用之前5年内,除正在研究的疾病以外的恶性肿瘤没有资格,但转移或死亡风险可忽略不计的恶性肿瘤除外(例如经充分治疗的宫颈原位癌、基底细胞或鳞状细胞皮肤癌、局部前列腺癌或导管原位癌)。有经治疗的皮肤基底细胞癌或鳞状细胞癌或宫颈原位癌病史的患者,或经治疗目治疗的恶性肿瘤患者也有资格,如果恶性肿瘤在首次施用抗TIGIT拮抗剂抗体前在未经治疗的情况下已缓解 ≥ 2 年。

[0453] 严重的心血管疾病(例如,纽约心脏协会II级或更高级别的心脏病、过去3个月内的心肌梗塞、不稳定的心律失常或不稳定的心绞痛)、严重的活动性肺部疾病(例如支气管痉挛和/或阻塞性肺病),以及不受控胸腔积液、心包积液或腹水需要反复引流(每月一次或更频繁)是不合格的。留置导管(例如,PleurX导管)的患者是允许的。在首次研究药物施用前4周内的大手术(不包括肿瘤活检、骨髓活检和用于诊断的浅表淋巴结活检),和/或已知的活性细菌、病毒、真菌、分枝杆菌、寄生虫或研究入组时的其他感染(不包括指甲床感染),或在首次抗TIGIT拮抗剂抗体施用前4周内需要IV抗生素治疗或住院(与抗生素疗程的完成有关)的任何主要感染事件均不合格。另外排除近期感染不符合上述严重感染标准的患者,包括以下患者:

[0454] (a) 在首次研究药物施用前2周内出现感染迹象或症状;和/或

[0455] (b) 在首次研究药物施用前2周内接受口服或IV抗生素。

[0456] 接受预防性抗生素(例如,用于预防尿路感染或慢性阻塞性肺疾病)的患者有资格。

[0457] 具有不受控肿瘤相关疼痛包括适合姑息放疗的症状性病灶(例如,骨转移或引起神经碰触的转移)的患者应在入组前进行治疗。对于无症状转移病灶的患者,病灶的进一步的生长可能会导致功能缺陷或顽固性疼痛(例如,目前与脊髓压迫无关的硬膜外转移),则应考虑对患者进行局部区域治疗,如果合适的话,在入组之前)。

[0458] 患者可能没有活动性爱泼斯坦-巴尔病毒(EBV)感染或已知或疑似慢性活动性EBV感染。如果患者EBV IgG血清学阳性和/或爱泼斯坦-巴尔病毒核抗原(EBNA)阳性,则需要进行检测和/或EBV PCR以考虑是否符合条件。如果患者血清学EBV IgG阳性和/或EBNA阳性,则他们必须为EBV IgM阴性和/或EBV PCR阴性。

[0459] 如果患者在筛查时HBsAg检测呈阴性且总HBcAb检测呈阳性,则还必须进行HBV DNA检测以确定患者是否感染了HBV。对随后在接受研究治疗期间出现急性炎症事件(例如全身炎症应答综合征)的患者进行额外的EBV血清学测试。

[0460] HCV抗体阳性的患者必须通过PCR检测为HCV阴性才有资格参加研究。

[0461] 患者不得患有活动性结核病。

[0462] 患者可能没有已知的HIV血清阳性病史。

[0463] 患者可能没有开始研究治疗之前的4周内用减毒活疫苗治疗,或者预期在研究抗治疗期间或在研究治疗的末次给药后5个月内需要此类疫苗;流感疫苗只应在流感季节给予。在首次研究药物施用前4周内或研究期间的任意时间以及末次研究治疗后5个月内,患者不得接种减毒活流感疫苗(例如,FluMist)。

[0464] 患者在研究治疗的第一剂量之前2周内不得接受全身性皮质类固醇或其他全身性免疫抑制药物(包括但不限于泼尼松>10mg/天、环磷酰胺、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、沙利度胺和抗肿瘤坏死因子药物)治疗。急性、低剂量、全身性免疫抑制剂药物(例如,用于恶心或B症状的单剂量地塞米松)可以入组。允许使用吸入性皮质类固醇、盐皮质激素治疗体位性低血压和/或生理剂量的皮质类固醇治疗肾上腺功能不全。

[0465] 那些在筛查前的过去一年内有非法药物或酒精滥用史的人,或那些有可能妨碍患者安全参与和完成研究或可能影响遵守协议或结果解释的严重医疗状况或临床实验室检查异常的人也被排除在外。

[0466] 在研究期间或在末次剂量的抗TIGIT拮抗剂抗体后5个月内、末次剂量的抗CD38抗体后3个月内和末次剂量的抗CD20抗体后12个月内怀孕或哺乳的人不符合条件。有生育能力的妇女必须在开始研究药物前14天内的血清妊娠试验结果为阴性。

[0467] 有任何严重医学病症、代谢功能障碍、体格检查结果和/或临床实验室检查异常的患者,根据研究者或医学监察员的判断,患者无法安全参与和完成研究,或可能影响遵守协议或结果解释,或可能使患者面临治疗并发症的高风险也被排除在外。

[0468] 伴随疗法

[0469] 某些伴随疗法是允许的。伴随疗法包括患者使用除协议规定的研究治疗外的任何药物(例如,处方药、非处方药、疫苗、草药或顺势疗法、营养补充剂)从研究治疗开始前七天到治疗中断访视。允许患者在研究期间使用以下伴随疗法。

[0470] 当患者参加研究时,使用口服避孕药和激素替代疗法是可以接受的。伴随使用造血生长因子如促红细胞生成素、G-CSF(例如非格司亭或聚乙二醇非格司亭)、粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子(例如沙格司亭)或血小板生成素(例如,奥瑞维金或艾曲波帕)也是允许的。造血生长因子的起始或剂量和时间表修改是允许的。

[0471] 理论上,全身性皮质类固醇和其他免疫调节药物可能会减弱抗TIGIT拮抗剂抗体治疗的潜在有益免疫作用,但应由治疗医师根据管理指南酌情施用。经与医学监察员协商后,治疗医师可酌情决定对周期 ≥ 2 施用抗TIGIT拮抗剂抗体的术前用药。对于接受抗CD20抗体的患者,除了使用抗组胺剂和解热剂进行术前用药外,研究者还可以酌情决定允许使用额外的糖皮质激素(例如,100mg IV泼尼松或泼尼松龙或等效物)。对于直立性低血压或肾上腺皮质功能不全的患者,也允许使用吸入性皮质类固醇和盐皮质激素(例如氟氢可的松)。允许使用生理剂量的皮质类固醇治疗肾上腺功能不全。

[0472] 当患者参加研究时,甲地孕酮作为食欲刺激剂施用是可以接受的。也允许对病毒、真菌、细菌或肺孢子菌感染进行抗感染预防。只有在按照当地法规获得的情况下才允许使用大麻素。

[0473] 根据研究者的判断,抗组胺剂、解热剂和/或镇痛剂的术前给药仅可用于抗TIGIT拮抗剂抗体的第二次和后续输注。所有接受抗TIGIT拮抗剂抗体与抗CD20抗体或抗CD38抗

体联合治疗的患者都需要使用抗组胺剂和对乙酰氨基酚进行术前用药。

[0474] 一般而言,研究人员应使用支持疗法而不是根据临床指征定义为谨慎或禁止疗法的疗法来管理患者的护理(包括既往病症)。出现输液相关症状的患者可以使用对乙酰氨基酚、布洛芬、苯海拉明和/或H₂受体拮抗剂(例如法莫替丁、西咪替丁)或当地标准做法的等效药物进行对症治疗。严重的输注相关事件表现为呼吸困难、低血压、喘息、支气管痉挛、心动过速、血氧饱和度降低或呼吸窘迫,并应根据临床指示采用支持疗法进行治疗(例如补充氧和β₂肾上腺素能激动剂)。

[0475] 在研究治疗开始前28天内和研究治疗期间禁止任何研究性治疗(协议规定的研究治疗除外)。在开始研究治疗之前的不同时间段内以及研究治疗期间禁止用于取决于药剂的治疗癌症的伴随疗法(包括但不限于化学疗法、激素疗法、免疫疗法、放射疗法和草药疗法),直到记录到疾病进展并且患者已中止研究治疗。如果患者获得益处(例如治疗已知骨转移)并且不影响对肿瘤靶病灶的评估,则可以考虑使用某些形式的放射治疗来缓解疼痛。放疗期间可以继续施用研究药物。经历需要局部治疗(例如,手术、立体定向放射外科手术、放射治疗、射频消融)以控制病灶的混合应答的患者可能仍有资格继续研究治疗,由研究者酌情并与医学监察员讨论。随后的肿瘤评估可能需要在确定总体应答时考虑局部治疗。

[0476] 造血生长因子以外的生物制剂、用于治疗淋巴瘤、白血病或多发性骨髓瘤的任何疗法,以及免疫抑制药物(例如,环磷酰胺、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤和沙利度胺)、免疫刺激剂(例如,IFN-α、IFN-γ或白细胞介素-2)也被禁止。

[0477] 此外,所有患者(包括提前中止研究的患者)在末次剂量的抗TIGIT拮抗剂抗体后的5个半衰期(12周)内不应接受其他免疫刺激剂。在研究治疗开始前4周内、研究治疗期间和末次剂量的研究治疗后5个月内禁用减毒活疫苗(例如,FLUMIST®)。也禁止使用核因子κB(RANK)抑制剂(即地诺单抗)的受体激活剂。入组前接受地诺单抗的患者在研究中必须有意愿并有资格接受双膦酸盐治疗。

[0478] 研究终点

[0479] Ia期部分将评估抗TIGIT拮抗剂抗体在反复性或复发性MM、DLBCL或FL患者中作为单一药物施用时的安全性、药代动力学、药效学和初步抗肿瘤活性。Ib期部分将评估抗TIGIT拮抗剂抗体与抗CD38抗体联合治疗反复性或复发性MM患者,或与抗CD20抗体联合治疗反复性或复发性DLBCL或FL患者的安全性、药代动力学、药效学和初步抗肿瘤活性。

[0480] 将通过记录不良事件的发生率和严重程度来评估安全性,严重程度根据美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准(NCI CTCAE) 5.0版以及目标生命体征基线的变化、临床实验室测试结果和体格检查结果来确定。可以在筛查期间、周期1-21的每周期和研究治疗中止时评估具有不良事件的患者的百分比。

[0481] 药代动力学分析

[0482] 当作为单一药物或与抗CD38或抗CD20抗体联合施用时,抗TIGIT拮抗剂抗体的药代动力学(PK)曲线将通过检查抗TIGIT拮抗剂抗体在不同时间点(例如在周期1、2、3、4、8、16、17中的每周期,以及其后每8个周期(例如,在输注前30(±10)分钟,在输注后3小时(±15)分钟和/或24(±6)小时),以及治疗中止时)的血清浓度(例如C_{max}和C_{min})来确定。还将测量与抗TIGIT拮抗剂抗体联合施用时抗CD38和抗CD20抗体的血清浓度。数据可以与历史数据进行比较,因为这些结果将提供关于抗TIGIT拮抗剂抗体、抗CD38抗体和抗CD20抗体PK是

否因其他药物的共同施用而改变的初步信息。

[0483] 活性分析

[0484] 以下分析确定抗TIGIT拮抗剂抗体作为单一药物或与抗CD38抗体或抗CD20抗体联合使用的活性将基于用于MM的国际骨髓瘤工作组统一应答 (IMWG) 标准 (改编自Durie et al. 2015和Kumar et al. 2016) 或用于DLBCL/FL的恶性淋巴瘤的卢加诺应答标准。应答评估将在体格检查的基础上进行评估。CT扫描、氟脱氧葡萄糖 (FDG) 正电子发射断层扫描 (PET) 扫描、PET/CT扫描和/或MRI扫描和骨髓检查, 根据MM的IMWG应答标准和用于DLBCL/FL的卢加诺分类。

[0485] 将按剂量水平或肿瘤类型记录具有可测量疾病的所有患者的应答评估数据、客观应答持续时间 (DOR)、无进展生存 (PFS) 和总生存 (OS)。

[0486] 客观应答率 (ORR) 的分析将包括在Ia期或Ib期研究中接受任何数量的研究治疗并在基线时患有可测量疾病的患者。客观应答定义为完全应答 (CR) 或部分应答 (PR), 由研究者评估确定, 并通过初始记录后 ≥ 4 周的重复评估确认。基线缺失或无应答评估的患者将被归类为无应答者。如果适用, 将根据肿瘤类型和剂量估计和总结客观应答率。

[0487] 在有客观应答的患者中, 客观应答的持续时间定义为从最初的完全或部分应答到疾病进展或死亡的时间, 以先发生者为准。对于在研究结束前没有死亡或疾病进展或失访的患者, 客观应答的持续时间将在最后一次肿瘤评估的当天截尾。

[0488] PFS的分析将包括已接受任何研究治疗量的患者。PFS定义为从入组或使用抗TIGIT拮抗剂抗体进行研究治疗的第一天 (Ia期或Ib期的周期1第1天) 到记录的疾病进展或死亡的时间, 以先发生者为准。对于在研究结束前未记录疾病进展或死亡或失访的患者, PFS将在最后一次肿瘤评估当天截尾。

[0489] 免疫原性分析

[0490] 免疫原性分析群体将由具有至少一种抗TIGIT拮抗剂抗体抗药物抗体 (ADA) 评估的所有患者组成。患者将根据接受的治疗分组, 或者如果在研究中止前未接受治疗, 则根据分配的治疗分组。

[0491] 抗TIGIT拮抗剂抗体ADA阳性患者和抗TIGIT拮抗剂抗体ADA阴性患者在基线 (基线患病率) 和施用药物后 (基线后发生率) 的数量和比例将按治疗组汇总。可以在周期1、2、4、8、16、17的每周期以及此后的每8个周期并且在中止研究治疗时评估对抗TIGIT拮抗剂抗体的ADA的存在和具有对抗TIGIT拮抗剂抗体的ADA的患者的百分比。在确定基线后发生率时, 如果患者为ADA阴性或基线数据缺失, 但在研究药物暴露后出现ADA应答 (治疗诱导的ADA应答), 或者如果他们在基线时为ADA阳性并且一个或多个基线后样品的滴度比基线样品的滴度高至少0.60个滴度单位 (治疗增强的ADA应答), 则认为患者为ADA阳性。如果患者为ADA阴性或基线数据缺失且所有基线后样本均为阴性, 或者如果他们在基线时为ADA阳性但没有任何基线后样品的滴度比基线样品的滴度高至少0.60个滴度单位 (治疗不受影响), 则认为患者为ADA阴性。

[0492] 在研究的Ib期部分接受抗CD38抗体或抗CD20抗体治疗的患者可分别对针对抗CD38抗体或抗CD20抗体的ADA进行评估。ADA状态与安全性、活性、PK和生物标志物终点之间的关系可通过适当描述性统计进行分析和报告。

[0493] 生物标志物

[0494] 收集患者样本,包括存档肿瘤组织和骨髓活检,以及血清、血浆和全血,用于研究中所有患者的探索性生物标志物评估。

[0495] 探索性生物标志物评估的目的是识别和/或评估可预测抗TIGIT拮抗剂抗体作为单一药物或与抗CD38抗体或抗CD20抗体组合的应答的生物标志物(即预测性生物标志物);是活性的早期替代物;与进展为更严重的疾病状态(即预后生物标志物)相关;与抗TIGIT拮抗剂抗体作为单一药物以及与抗CD38抗体或抗CD20抗体联合的获得性耐药相关;与发生不良事件的易感性相关,或者可以改善不良事件监测或调查(即安全性生物标志物);可以提供抗TIGIT拮抗剂抗体作为单一药物以及与抗CD38抗体或抗CD20抗体联合的活性证据(即药效学生物标志物);或者可以增加疾病生物学和药物安全性的知识和理解,并将根据血液、骨髓和肿瘤组织中的生物标志物与安全性、PK、活性、免疫原性或其他终点之间的关系进行评估。

[0496] 将收集血液样本用于DNA提取,以实现全基因组测序(WGS)或全外显子组测序(WES),以识别可预测对研究药物的应答、与进展为更严重的疾病状态相关、与发展不良事件易感性相关的变体,这可以改善不良事件监测或调查,或者可以增加对疾病生物学和药物安全性的知识和理解。

[0497] 实例2.单独使用抗TIGIT拮抗剂抗体或与抗CD38抗体联合对多发性骨髓瘤患者的功效

[0498] 评估用抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT抗体(例如替瑞利尤单抗))与抗CD38抗体(例如达雷木单抗)联合治疗多发性骨髓瘤(MM)(例如复发性或难治性MM)患者的功效和安全性,患者被纳入Ia/Ib期开放标签、全球、多中心研究。

[0499] 纳入/排除标准

[0500] 除了上述实例1中公开的纳入和排除标准外,患者还必须满足以下资格要求。

[0501] 对于>50%骨髓瘤受累的MM患者,允许在入组前血小板计数 $\geq 50,000/\mu\text{L}$ 。在用于资格的血小板计数的72小时内,受试者可能未接受过血小板输注。

[0502] 患者可以使用生长因子支持来实现如上文实例1中所述的ANC资格标准。在用于资格的ANC之前的七天内,患者可以未接受过生长因子。

[0503] 患者必须有白 $\geq 8\text{g/dL}$ 的总血红蛋白;患者可能会接受红细胞(RBC)输血或红细胞生成剂以满足此标准。由于MM的广泛骨髓受累和/或疾病相关的血细胞减少症(例如免疫性血小板减少症),不符合血液学功能标准的患者可以在与医学监察员讨论并获得批准后入组研究。患者的血清肌酐必须 $\leq 2.0\text{mg/dL}$ 且肌酐清除率 $\geq 30\text{mL/min}$ (计算的或每24小时尿液收集)。

[0504] 血清钙(白蛋白校正)水平等于或低于ULN(允许治疗高钙血症,如果钙水平通过标准治疗恢复正常,则患者有资格入组)。

[0505] 为了有资格接受抗TIGIT拮抗剂抗体单一疗法的治疗,患者必须患有R/R MM,但没有针对MM的适合且可用的既定疗法或对这些既定疗法不耐受。为了符合抗TIGIT拮抗剂抗体与抗CD38抗体联合治疗的条件,患者必须至少接受过3个在先治疗线(例如,包括蛋白酶体抑制剂、免疫调节药物(IMiD)和抗CD38抗体)。患者还必须在第一剂量的抗CD38抗体(例如达雷木单抗)之前进行血型、Rh和间接抗球蛋白试验(IAT;间接库姆斯试验)。

[0506] 一个治疗线包括 ≥ 1 个完整周期的单一药物、由几种药物组合组成的方案或各种

药物的计划序贯治疗(例如,诱导治疗后进行干细胞移植(SCT)被认为是1线治疗)。在最后一次在先治疗期间或之后有文件证明的疾病进展(由IMWG标准定义)的证据,或对最后一次在先治疗不耐受的患者符合条件。对达雷木单抗不耐受的患者不符合条件。

[0507] 可测量的疾病定义为以下至少一项:

[0508] (a) 血清单克隆蛋白(M蛋白) $\geq 0.5\text{g/dL}$ $\geq 5\text{g/L}$

[0509] (b) 尿M蛋白 $\geq 200\text{mg}/24\text{hr}$

[0510] (c) 血清游离轻链(SFLC)测定:涉及的SFLC $\geq 10\text{mg/dL}$ ($\geq 100\text{mg/L}$) 和异常SFLC比率(<0.26 或 >1.65)

[0511] 患者不得患有原发性或继发性浆细胞白血病,定义为绝对浆细胞计数超过 $2000/\mu\text{L}$ 或外周血白细胞的20%。此外,患者必须没有现有的或因MM的CNS受累史,或对抗CD38抗体(例如达雷木单抗)制剂的任何成分过敏或超敏。

[0512] 研究治疗剂量和施用

[0513] 抗TIGIT拮抗剂抗体作为单一药物

[0514] 在治疗期间,患者接受600mg的固定剂量的抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT抗体,例如替瑞利尤单抗),每3周(q3w) (21 ± 3 天)通过静脉内输注施用。在每个21天给药周期的第1天施用抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT抗体,例如替瑞利尤单抗)。在第一次输注抗TIGIT抗体之前,在开始输注前60分钟内记录患者的生命体征(例如,脉搏率、呼吸频率、血压和体温)。抗TIGIT抗体(例如本文公开的抗TIGIT抗体)的第一次输注在 $60(\pm 10)$ 分钟内施用。在此期间,每隔15分钟记录一次患者的生命体征(脉搏率、呼吸频率、血压和体温)。输注后,观察患者60分钟,在此期间,在输注抗TIGIT拮抗剂抗体后 $30(\pm 10)$ 分钟时监测生命体征。

[0515] 如果在第一次输注抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT抗体,例如替瑞利尤单抗)期间没有经历输注相关的不良事件,则可以在 $30(\pm 10)$ 分钟内施用后续输注。此外,输注后观察期可能会减少到 $30(\pm 10)$ 分钟。生命体征的输注前记录应在抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT抗体,例如替瑞利尤单抗)输注开始前60分钟内继续记录。

[0516] 如果患者在抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT抗体,例如替瑞利尤单抗)的任何输注期间经历输注相关反应(IRR),则随后的周期可以施用抗组胺剂和/或解热剂的术前用药,并且输注后 $15(\pm 10)$ 分钟记录患者的生命体征。

[0517] 抗TIGIT拮抗剂抗体与抗CD38抗体组合

[0518] 在治疗期间,患者接受600mg的固定剂量的抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT抗体,例如替瑞利尤单抗),每3周(q3w) (21 ± 3 天)通过静脉内输注施用。抗CD38抗体(例如达雷木单抗)通过静脉内输注施用,剂量为每周 16mg/kg 实际体重,共九次剂量,然后每三周一次共五次剂量,然后从第25周开始每四周一次直到疾病进展。当抗TIGIT拮抗剂抗体和抗CD38拮抗剂抗体计划在同一天施用时,抗CD38抗体可以在每个三周周期的第1天或第2天施用;但是,如果抗CD38抗体和抗TIGIT拮抗剂抗体在同一天施用,则应先施用抗TIGIT拮抗剂抗体(图1)。

[0519] 应在第一次输注抗CD38抗体后一周内开始抗病毒预防,以防止带状疱疹再激活,并在治疗后持续3个月。对于有慢性阻塞性肺病病史的患者,短效和长效支气管扩张剂和吸入性皮质类固醇可作为输注后药物施用。在没有任何主要IRR的情况下,在前四次输注后可

以停用这些药物。

[0520] 在施用当天,如上所述施用抗TIGIT拮抗剂抗体。在施用抗CD38抗体前一至三个小时向患者施用100mg IV甲基强的松龙(或等效物)、650-1000mg口服对乙酰氨基酚和25-50mg口服或IV用苯海拉明(或等效物)的预输注方案。在输注抗CD-38抗体之前,在开始输注前60分钟内记录患者的生命体征(例如,脉搏率、呼吸频率、血压和体温)。将抗CD38抗体稀释至1000mL的体积,并在第一小时内以50mL/小时的速率输注。在没有输液反应的情况下,输液速率可以每小时增加50mL/小时,最大速率为200mL/小时。在每次输注的前两小时内每15(±5)分钟记录一次患者的生命体征,然后在输注的剩余时间内每60分钟记录一次。在输注结束时再次记录患者的生命体征。输注后,观察患者60分钟,在此期间如上所述监测生命体征。口服皮质类固醇(20mg甲泼尼龙或等效剂量的中效或长效皮质类固醇)在抗CD38抗体施用后两天的每一天施用,从输注后第二天开始。

[0521] 对于随后的输注,如上文所述施用输注前药物并记录生命体征。如果在第一次输注的前三个小时内没有出现IRR,则可以使用500mL的稀释体积,否则应使用1000mL的稀释体积。对于第二次输注,抗CD38抗体输注速率与第一次输注相同。对于第三次输注起,如果在前两次输注的最终输注速率 $\geq 100\text{mL/hr}$ 期间没有IRR,则使用的第一小时的修改输注速率为100mL/小时,每小时增加50mL/小时直至200mL/小时的最大速率。如上所述,在输注期间记录生命体征。如上所述,在输注后施用口服皮质类固醇。在没有IRR的情况下,输注后观察如上所述进行。如果患者在之前的输注中出现IRR,则在输注后15(±10)分钟记录患者的生命体征。

[0522] 活性分析

[0523] 将根据国际骨髓瘤工作组统一应答(IMWG)标准,基于ORR、DOR、PFS和OS评估抗TIGIT拮抗剂抗体作为单一药物或与抗CD38抗体组合的活性,描述于Durie et al. *Leukemia*.20(9):1467-73(2006),Durie et al. *Leukemia*.29:2416-7(2015)和Kumar et al. *Lancet Oncol*.17:e328-46(2016),如表2和表3所述。对于MM,ORR定义为严格完全应答(sCR)、完全应答(CR)、非常好的部分应答(VGPR)或部分应答(PR)的最佳总体应答患者比例,如IMWG标准所定义。ORR可在筛查期间、周期1-21的每周期间以及研究治疗中止时进行评估。DOR定义为从患者首次观察到获得应答(sCR、CR、VGPR或PR)到首次记录进展或研究期间(定义为最后一剂量的研究药物治疗结束后30天内)因任何原因死亡的日期的时间,以先发生者为准。PFS定义为从入组到第一次出现疾病进展(根据IMWG标准)或研究期间(定义为最后一剂研究药物后30天内)因任何原因死亡的时间,以先发生者为准。

[0524] 表2:根据IMWG统一应答标准的应答类别

[0525]	应答 子类 别	应答标准
	所有应答类别都需要在开始任何新疗法之前的任何时间进行两次连续评估。	
	sCR	CR 定义如下，加上： 免疫组织化学显示的正常 FLC 比率和 BM 中不存在克隆细胞（计数 ≥100 个浆细胞后，对于 κ 和 λ 患者的 κ/λ 比率分别为 ≤4:1 或 ≥1:2） ^a
	CR	血清和尿液免疫固定无初始单克隆蛋白同种型的证据， ^b 任何软组织浆细胞瘤消失，BM 中 ≤5% 浆细胞
	VGPR	血清和尿液 M 蛋白可通过免疫固定检测，但不能通过电泳检测； 或血清 M 蛋白-降低 ≥90% 加尿 M 蛋白水平 < 100 mg/24 hr
	PR	血清 M 蛋白减少 ≥ 50%，24 hr 尿 M 蛋白-减少 ≥ 90% 或 < 200 mg/24 hr。 • 如果血清和尿液 M 蛋白无法测量，则需要将涉及和未涉及的 FLC 水平之间的差异减少 ≥50% 来代替 M 蛋白标准。 • 如果血清和尿液 M 蛋白无法测量且血清 FLC 检测也无法测量，则需要减少 ≥50% 的浆细胞来代替 M 蛋白，前提是基线 BM 浆细胞百分比为 ≥30%。 • 除了上面列出的标准，如果在基线时存在，软组织浆细胞瘤的尺寸(SPD) ^c 也需要减少 ≥50%。
	MR	血清 M 蛋白减少 ≥ 25% 但 ≤ 49%，24-小时尿 M 蛋白减少 50%–89% • 除上述标准外，如果在基线时存在，还需要软组织浆细胞瘤的尺寸(SPD) ^c 减少 25%–49%。
SD		对于 MR、CR、VGPR、PR 或 PD 没有满足标准

[0526] 表3:根据IMWG统一应答标准的疾病进展和复发

[0527]	复发子类别	复发标准
	PD ^{d,e}	在以下任何一项中，从最低应答值增加 ≥25%： • 血清 M 蛋白（绝对增加必须为 ≥0.5 g/dL） • 如果最低 M 成分 ≥ 5g/dL，则血清 M 蛋白增加 ≥1g/dL • 尿液 M 蛋白（绝对增加必须为 ≥ 200 mg/24 hr）

[0528]

复发子类别	复发标准
	- 在没有可测量的血清和尿液 M 蛋白水平的患者中：涉及和未涉及的 FLC 水平之间的差异（绝对增加必须为 $>10 \text{ mg/dL}$） - 对于没有可测量血清和尿液 M 蛋白水平且无 FLC 可测量疾病的患者：BM 浆细胞百分比与基线状态无关（绝对 % 必须为 $\geq 10\%$）^b - 新病灶的出现，>1 个病灶的 SPD 从最低点增加 $\geq 50\%$，或先前病灶的最长直径增加 $\geq 50\%$ 短轴 $>1 \text{ cm}$ - 如果这是衡量疾病的唯一指标，则循环浆细胞中增加 $\geq 50\%$（每微升至少 200 个细胞）
临床复发	需要以下一个或多个步骤： - 增加疾病和/或终末器官功能障碍（CRAB 特征）的直接指征^f与潜在的克隆性浆细胞增殖性病患有关。它不用于计算进展时间或 PFS，但在此处列为任选地报告或用于临床实践的内容。 - 出现新的软组织浆细胞瘤或骨病灶（骨质疏松性骨折不构成进展） - 现有浆细胞瘤或骨病灶的尺寸明确增加。明确增加定义为 50%（和 $\geq 1 \text{ cm}$）增加，通过可测量病灶的横截面直径的乘积之和连续测量。 - 高钙血症 $>11 \text{ mg/dL}$ (2.65 mmol/L) - 血红蛋白减少 $\geq 2 \text{ g/dL}$ (1.25 mmol/L) 与治疗或其他非骨髓瘤相关病症无关 - 血清肌酐从治疗开始上升 2 mg/dL 或更多 ($177 \text{ } \mu\text{mol/L}$ 或更多) 并且归因于骨髓瘤 - 与血清副蛋白相关的高粘血症
CR 又复发 （仅在研究的终点为 PFS 时使用） ^c	以下任何一个或多个： - 通过免疫固定或电泳重新出现血清或尿液 M 蛋白- - BM 中 $\geq 5\%$ 浆细胞的发育 - 出现任何其他进展迹象（即新的浆细胞瘤、溶解性骨病灶或高钙血症）
BM=骨髓；CR=完全应答；CT=计算机断层扫描；FLC=游离轻链；M 蛋白=单克隆蛋白；MR=最小应答；MRI=磁共振成像；PD=进展性疾病；PET=正电子发射断层扫描；PFS=无进展生存；PR=部分应答；sCR=严格的完全应答；SD=稳定疾病；SPD=直径乘积之和；VGPR=非常好的部分应答。	

	复发子类别	复发标准
[0529]	^a	应特别注意治疗后不同 M 蛋白的出现,尤其是在已实现常规 CR 的患者中,通常与免疫系统的寡克隆重建有关。这些条带通常会随着时间的推移而消失,并且在一些研究与更好的结果相关。此外,接受单克隆抗体治疗的患者中 IgGκ 的出现应与治疗性抗体区分开来。
	^b	在某些情况下,免疫固定时仍可检测到原始 M 蛋白轻链同种型,但伴随的重链成分已消失;即使无法检测到重链成分,这也不会被视为 CR,因为该克隆可能进化为仅分泌轻链的克隆。因此,如果患者患有 IgA λ 骨髓瘤,那么要获得 CR 的资格,在血清或尿液免疫固定中应该检测不到 IgA;如果在没有 IgA 的情况下检测到游离 λ,则它必须伴有不同的重链同种型(IgG、IgM 等)。修改自 Durie et al. <i>Leukemia</i> .20(9):1467-73 (2006)。这需要在任何新疗法开始之前的任何时间进行两次连续评估(Durie et al. <i>Leukemia</i> .29:2416-7 (2015))。
	^c	浆细胞瘤测量值应取自 PET/CT 或 MRI 扫描的 CT 部分,或适用的专用 CT 扫描。对于仅有皮肤受累的患者,应用尺子测量皮肤病灶。肿瘤尺寸的测量将由 SPD 确定。
	^d	先前归类为达到 CR 的患者单独进行阳性免疫固定不会被视为进展。仅在计算无病生存时才应使用 CR 复发的标准。
	^e	如果根据研究者的判断认为某个值是虚假结果(例如可能的实验室错误),则在确定最低值时将不考虑该值。
	^f	CRAB 的特点=钙升高、肾功能衰竭、贫血、溶骨病灶。

[0530] 在周期1第1天给药之前;在研究期间的不同时间点;在确认CR或疾病进展时需要
进行骨髓活检和抽吸。安排在周期1第1天之前的骨髓样品可在患者的其他筛查程序已完成
且医疗监察员确认患者入组后获取。

[0531] 骨髓瘤特异性测试(包括血清蛋白电泳(SPEP)和血清免疫固定电泳(SIFE)、SFLC
和定量Ig水平)将在每个周期开始时进行,从周期1第1天开始(如果在周期1第1天之前的28
天内抽取,则筛查样品可用于周期1第1天)。

[0532] 骨髓瘤特异性测试(例如,24小时尿蛋白电泳(UPEP)和尿液免疫固定和/或电泳
(UIFE)用于M蛋白定量)应在筛查时进行,并根据需要进行以确认应答。

[0533] 所有应答类别(sCR、CR、VGPR、PR和最小应答[MR])都需要进行以下验证性评估:

[0534] (a) 如果先前存在髓-外疾病,进行CT扫描或MRI与二-维测量以确认根据IMWG标准的
尺寸减小

[0535] (b) 如果先前存在髓-外疾病,进行PET-CT扫描、CT扫描或MRI以确认完全消退

[0536] (c) 24小时UPEP/UIFE(在本地进行)以确认VGPR,即使在筛查时未进行UPEP

[0537] 要确认sCR或CR,必须进行SIFE、SFLC、24小时UPEP/UIFE以及骨髓抽吸和活检。此
外,如果先前存在髓-外疾病,则进行PET-CT扫描、CT扫描或MRI以确认完全消退。

[0538] 要确认疾病进展,需要满足以下条件:

[0539] (a) 如果通过升高的M蛋白怀疑疾病进展,则应在两个连续周期的两个连续评估中
进行SPEP、UPEP或SFLC分析。

[0540] (b) 如果在新骨病灶或软组织浆细胞瘤的发展或现有骨病灶或软组织浆细胞瘤的

尺寸增加时怀疑疾病进展,应进行骨骼检查/CT扫描/MRI并与基线成像进行比较。

[0541] (c) 如果怀疑完全由MM引起的高钙血症导致疾病进展,则当地实验室结果血清钙水平应为 $>11\text{mg/dL}$,并在第二次评估中确认。

[0542] 所有在筛查时临床怀疑有髓-外疾病或已知有髓-外疾病的MM患者必须在筛查期间进行成像,以评估髓外疾病的存在/程度。这可以通过胸部、腹部和骨盆的CT扫描(如果肾功能正常,最好进行IV造影)、PET/CT或全身MRI进行。被发现患有髓-外疾病的患者将每4个周期(± 7 天)接受重复成像(最好采用与筛查时相同的方式)。还应在临床怀疑疾病进展或确认应答时进行成像。如果根据研究者的评估,患者无法安全地耐受CT、PET/CT或MRI并且髓外疾病的解剖位置与腹部/肝脏/脾脏的胸部X射线或超声检查兼容,则那些后者可以取代这些前者。

[0543] 骨骼检查将在筛选时和临床指示时完成。骨骼调查最多可在周期1第1天之前28天完成。平片和CT扫描都是评估骨骼疾病的可接受的成像方式。成像应包括头骨、长骨、胸部和骨盆。如果在骨骼检查中发现浆细胞瘤,应记录二-维肿瘤测量值。如果将PET/CT扫描或低剂量全身CT作为筛查的一部分进行,则可以省略骨骼检查。

[0544] 实例3. 抗TIGIT拮抗剂抗体单独或与抗CD20抗体联合对非霍奇金淋巴瘤患者的功效

[0545] 评估用抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT抗体(例如替瑞利尤单抗))与抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)联合治疗患有非霍奇金淋巴瘤(NHL)(例如复发性或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL))或滤泡性淋巴瘤(FL))的患者的功效和安全性,患者被纳入Ia/Ib期开放标签、全球、多中心研究。

[0546] 纳入/排除标准

[0547] 除了上述实例1中公开的纳入和排除标准外,患者还必须满足以下资格要求。

[0548] 在第一剂量的研究治疗前21天内,患者的总血红蛋白 $\geq 9\text{g/dL}$,无需输血。由于DLBCL/FL的广泛骨髓受累和/或疾病相关的血细胞减少症(例如免疫性血小板减少症),不符合血液学功能标准的患者可以在与医学监察员讨论并获得批准后入组研究。

[0549] 患者的血清肌酐必须 $\leq \text{ULN}$ 或估计的肌酐 $\text{CL} \geq 50\text{mL/min}$ (计算的或每24小时尿液收集)。

[0550] 患者必须具有组织学证明的DLBCL病史,并且在至少两种在先全身治疗方案(例如,包括至少一种含有蒽环类药物的在先方案,以及至少一种含有抗CD20导向疗法的在先方案)后复发或没有应答,并且不存在具有治愈意图或更高优先级的合适疗法(例如,标准化疗、自体SCT)。

[0551] 患者必须也具有至少一个二维可测量病灶(通过计算机断层扫描[CT]扫描,其最大尺寸 $>1.5\text{cm}$)。

[0552] 患者在首次研究药物施用前四周内不得接受放射治疗;但是,如果他们(a)在辐射场外至少有一个可测量的病灶或(b)只有一个以前接受过辐射但随后进展的可测量病灶,则符合条件。

[0553] 患者不得有当前CNS淋巴瘤或其病史,或者当前符合自体SCT的条件。患者不得有不受控的高钙血症($>1.5\text{mmol/L}$ 离子钙或 $\text{Ca} > 12\text{mg/dL}$ 或校正后血清钙 $\geq \text{ULN}$)或需要继续使用双膦酸盐或地诺单抗治疗的对称性高钙血症。正在接受双膦酸盐治疗或地诺单抗专门用

于预防骨骼事件并且无临床显著的高钙血症病史的患者符合入组条件。此外,患者不得对抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)制剂的成分过敏或超敏。

[0554] 研究治疗剂量和施用

[0555] 抗TIGIT拮抗剂抗体作为单一药物

[0556] 在治疗期间,患者接受600mg的固定剂量的抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT抗体,例如替瑞利尤单抗),每3周(q3w)(21 ± 3 天)通过静脉内输注施用。在每个21天给药周期的第1天施用抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT抗体,例如替瑞利尤单抗)。在第一次输注抗TIGIT抗体之前,在开始输注前60分钟内记录患者的生命体征(例如,脉搏率、呼吸频率、血压和体温)。抗TIGIT抗体(例如本文公开的抗TIGIT抗体,例如替瑞利尤单抗)的第一次输注在60(± 10)分钟内施用。在此期间,每隔15分钟记录一次患者的生命体征(脉搏率、呼吸频率、血压和体温)。输注后,观察患者60分钟,在此期间,在输注抗TIGIT拮抗剂抗体后30(± 10)分钟时监测生命体征。

[0557] 如果在第一次输注抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT抗体)期间没有经历输注相关的不良事件,则可以在30(± 10)分钟内施用后续输注。此外,输注后观察期可能会减少到30(± 10)分钟。生命体征的输注前记录应在抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT抗体,例如替瑞利尤单抗)输注开始前60分钟内继续记录。

[0558] 如果患者在抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT抗体,例如替瑞利尤单抗)的任何输注期间经历输注相关反应,则随后的周期可以施用抗组胺剂和/或解热剂的术前用药,并且输注后15(± 10)分钟记录患者的生命体征。

[0559] 抗TIGIT拮抗剂抗体与抗CD20抗体组合

[0560] 在治疗期间,患者接受600mg的固定剂量的抗TIGIT拮抗剂抗体(例如本文公开的抗TIGIT抗体,例如替瑞利尤单抗),每3周(q3w)(21 ± 3 天)通过静脉内输注施用。抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)以每周 $375\text{mg}/\text{m}^2$ (QW)的剂量通过静脉内输注施用,共八次剂量。输注剂量基于筛查时患者的体表面积,并将在整个研究过程中保持不变。可以对肥胖患者(定义为体重指数 ≥ 30)进行经验性剂量调整。

[0561] 在抗TIGIT拮抗剂抗体和抗CD20抗体在同一天施用的日子里,应首先施用抗TIGIT拮抗剂抗体。

[0562] 抗CD20抗体必须在可立即获得完整紧急复苏设施的环境中施用于患者,并且患者应始终处于密切监护下。如果患者发生肿瘤溶解综合征的风险增加(例如,高肿瘤负担,高外周淋巴细胞计数),抗CD20抗体的输注可以在连续两天内分开(例如,第1天 $125\text{mg}/\text{m}^2$ 和第2天 $250\text{mg}/\text{m}^2$)。

[0563] 在施用当天,如上所述施用抗TIGIT拮抗剂抗体。在施用抗CD20抗体之前30-60分钟向患者施用口服对乙酰氨基酚(例如,500mg)和抗组胺剂例如盐酸苯海拉明(25-50mg)的预输注方案。研究人员可酌情决定允许使用额外的糖皮质激素(例如,100mg IV泼尼松或泼尼松龙,或等效物)。抗CD20抗体以50毫克/小时的初始速率输注。如果没有IRR或超敏反应发生,输注速率可以每30分钟以 $50\text{mg}/\text{hr}$ 的增量增加,至最高 $400\text{mg}/\text{hr}$ 。如果出现IRR,则减慢或停止输注,并施用输注反应药物和支持治疗。如果反应消退,可以降低50%的速率重新开始输注。在输注期间的15、30、45和60分钟记录患者的生命体征(所有时间点都允许 ± 5 分钟的窗口)。输注后,观察患者60分钟,在此期间,在输注后30(± 10)分钟监测生命体征。

[0564] 第一次输注后, IV管或中心IV导管应保持在原位至少90分钟, 以便在必要时施用IV药物。如果90分钟后没有发生不良事件, 则可能会移除IV管, 或者可能会断开中心IV导管。

[0565] 对于随后的输注, 如上文所述施用输注前药物并记录生命体征。在输注抗CD20抗体前60分钟内记录患者的生命体征。如果患者在先前输注抗CD20抗体期间出现IRR或超敏反应, 则根据第一次输注的说明进行输注。如果患者对先前的输注耐受良好(定义为在最终输注速率 $\geq 100\text{mg/hr}$ 期间不存在2级反应), 则初始输注速率可为 100mg/hr 。如果没有IRR发生, 输注速率可以每30分钟以 100mg/hr 的增量增加, 至最高 400mg/hr 。

[0566] 如果出现IRR, 则减慢或停止输注, 并施用输注反应药物和支持治疗。如果反应消退, 可以降低50%的速率重新开始输注。

[0567] 如果患者在没有IRR的情况下能够很好地耐受第一次或随后的抗CD20抗体输注(没有术前用药), 则下一次和后续输注后的观察时间可以减少到30分钟; 否则, 观察期应保持60分钟。可在输注后 $15(\pm 10)$ 分钟记录患者生命体征。在第二次和任何后续输注后, IV管或中心静脉导管应保持在原位至少30分钟, 以便在必要时施用IV药物。如果30分钟后没有发生不良事件, 则可能会移除IV管, 或者可能会断开中心IV导管。

[0568] 活性分析

[0569] 将基于ORR、DOR、PFS和OS评估抗TIGIT拮抗剂抗体作为单一药物或与抗CD20抗体组合的活性。对于R/R DLBCL或R/R FL, ORR定义为根据卢加诺分类, 连续两次间隔 ≥ 4 周获得CR或PR的患者比例, 描述于例如J. Clin. Oncol. 32 (27): 3059-3067 (2014), 和表4中。ORR可在筛查期间、周期1-21的每周期间以及研究治疗中止时进行评估。根据卢加诺分类, DOR被定义为从第一次出现有记录的客观应答到研究期间疾病进展或因任何原因死亡(定义为最后一剂量的研究药物后30天内)(以先发生者为准)的时间。根据卢加诺分类, PFS定义为从入组到在研究期间(定义为最后一剂量的研究药物后30天内)首次出现疾病进展或因任何原因死亡(以先发生者为准)的时间。

[0570] 应从代表患者总体疾病负担的不同身体区域中识别最多六个最大的靶淋巴结、淋巴结肿块或其他淋巴瘤病灶, 这些病灶可通过两个直径进行测量, 并且包括纵隔和腹膜后疾病(如果涉及)。在基线时, 可测量淋巴结的最长直径(LDi)必须大于 15mm 。可测量的结外疾病可包括在六个代表性的测量病灶中。在基线时, 可测量的结外病灶应大于 10mm LDi。

[0571] 所有其他病灶(包括淋巴结、结外和可评估的疾病)应作为非靶病灶(例如皮肤、胃肠道、骨、脾、肝、肾、胸腔或心包积液、腹水、骨、骨髓)。

[0572] 随着时间的推移, 病灶可能会分裂或融合。在分裂病灶的情况下, 淋巴结的垂直直径(PPD)的单个乘积应加在一起以代表分裂病灶的PPD; 该PPD被添加到剩余病灶的PPD总和中以测量应答。如果这些离散淋巴结中的任何一个或所有后续发生增长, 则使用每个单独淋巴结的最低点来确定进展。在融合病灶的情况下, 融合肿块的PPD应与单个淋巴结的PPD总和进行比较, 融合肿块的PPD与单个淋巴结总和相比增加50%以上, 表明进展性疾病。不再需要LDi和最小直径(SDi)来确定进展。

[0573] 表4: 恶性淋巴瘤的卢加诺应答标准

[0574]

应答和部位	基于 PET-CT 的应答	基于 CT 的应答
完全应答 (%)	完全代谢应答	完全放射应答 (以下所有)
淋巴结和淋巴外部位	评分 1、2 或 3 ^a , 在 5PS ^b 上有或没有残留质量	靶淋巴结/淋巴结质量必须在 LDi 中回归到 ≤ 1.5 cm 无淋巴外疾病部位
	已经认识到, 在具有高生理摄取或脾或骨髓内激活 (例如, 使用化疗或骨髓集落刺激因子) 的 Waldeyer 环或结外部位, 摄取可能大于正常纵隔和/或肝脏。在这种情况下, 如果初始受累部位的摄取不大于周围正常组织, 即使该组织具有高生理摄取, 也可以推断出完全代谢应答。	
非测量病灶	不适用	不存在
器官增大	不适用	消退到正常
新病灶	无	无
骨髓	骨髓中无 FDG-亲合疾病的证据	形态学正常; 如果不确定, IHC 阴性
部分应答	部分代谢应答	部分缓解 (以下所有)
淋巴结和淋巴外部位	评分 4 或 5 ^b , 与基线相比摄取减少, 和任何大小的残留质量,	多达 6 个靶标可测量淋巴结和结外位点的 SPD 降低 $\geq 50\%$
	在中期, 这些发现表明对疾病有应答	当病灶太小而无法在 CT 上测量时, 指定 5 mm $\times$ 5 mm 作为默认值
	在治疗结束时, 这些发现表明残留病	当不再可见时, 0 $\times$ 0 mm 对于 > 5 mm $\times$ 5 mm 但小于正常值的淋巴结, 使用实际测量进行计算
非测量病灶	不适用	不存在/正常, 消退, 但没有增加
器官增大	不适用	脾脏的长度必须比正常情况消退 > 50%
新病灶	无	无
骨髓	残余摄取高于正常骨髓中的摄取, 但与基线相比有所降低 (与化疗引起的反应性变化相容的弥散摄取)。如果在淋巴结应答的背景下骨髓中存在持续的局灶性	不适用

[0575]

	变化, 则应考虑使用 MRI 或活检或间隔扫描进行进一步评估。	
无应答或稳定疾病	无代谢应答	稳定疾病
靶淋巴结/淋巴结肿块、结外病灶	评分 4 或 5 ^b , 治疗中期或治疗结束时 FDG 摄取较基线无显著变化	多达 6 个主要的、可测量的淋巴结和结外部位的 SPD 比基线减少 < 50%; 不符合进展性疾病的标准
非测量病灶	不适用	没有与进展一致的增加
器官增大	不适用	没有与进展一致的增加
新病灶	无	无
骨髓	从基线无变化	不适用
进展性疾病	进展性代谢疾病	进展性疾病至少需要以下 1 项
单个靶淋巴结/淋巴结质量	评分 4 或 5 ^b , 摄取强度从基线增加和/或	PPD 进展:
结外病灶	在中期或治疗结束评估中与淋巴瘤一致的新的 FDG-亲合病灶	单个淋巴结/病灶必须具有以下异常: LDi > 1.5 cm 和 从 PPD 最低点增加 ≥ 50% 和 从最低点开始增加 LDi 或 SDi 0.5 cm 对于病灶 ≤ 2 cm 1.0 cm 对于病灶 > 2 cm 在脾肿大 (> 13 cm) 的情况下, 脾长必须增加超过其先前基线外增加幅度的 > 50% (例如, 15 cm 脾必须增加到 > 16 cm)。如果之前没有脾肿大, 则必须从基线增加至少 2 厘米。 新发或反复性脾肿大
非测量病灶	无	先前存在的未测量病灶的新的或明确的进展
新病灶	新的 FDG 亲合病灶与淋巴瘤而不是其他病因 (例如感染、炎症) 一致; 如果不确定新病灶的病因, 可以考虑活检或间隔扫描	先前已解决的病灶再生长 任何轴上的新淋巴结 > 1.5 cm 一个新的结外位点在任何轴上 > 1.0 cm; 如果在任何轴上 < 1.0 cm, 它的存在必须是明确的并且必须归因于淋巴瘤 可明确归因于淋巴瘤的任何尺寸的可评估疾病
骨髓	新的或反复性的 FDG-亲合病灶	新的或反复性受累
5PS 5 分制; CCT 计算机断层扫描; FDG 氟脱氧葡萄糖; IHC 免疫组化; LDi 病灶的最长横向直径; MRI 磁共振成像; PET 正电子发射断层扫描; PPD LDi 和垂直直径的叉积; SDi 垂直于 LDi 的最短轴; SPD 多个病灶的垂直直径乘积的总		

[0576]

和。

^a 许多患者的3分表明标准治疗预后良好,尤其是在中期扫描时。然而,在涉及PET的试验中,在研究降阶梯的情况下,最好将3分视为应答不足(以避免治疗不足)。测量的显性病灶:最多可选择六个最大的主要淋巴结、淋巴结肿块和结外病灶,可在两个直径中清晰测量。淋巴结最好来自身体的不同区域,并且在适用的情况下应包括纵隔和腹膜后区域。非淋巴结病灶包括实体器官(如肝、脾、肾和肺)、胃肠道受累、皮肤病灶的哪些或触诊发现的那些。非测量病灶:任何未选择测量的疾病;显性疾病和真正可评估的疾病应视为未测量。这些部位包括未被选为显性或可测量的或不符合可测量要求但仍被视为异常的任何淋巴结点、淋巴结肿块和结外部位,以及真正可评估的疾病,即难以测量追踪的任何疑似疾病的部位,包括胸腔积液、腹水、骨病灶、软脑膜病、腹部肿块及其他影像学无法证实和追踪的病灶。在Waldeyer环或结外部位(例如,胃肠道、肝脏、骨髓),FDG摄取可能大于纵隔,具有完全代谢应答,但不应高于周围的正常生理摄取(例如,化疗或骨髓生长因子导致骨髓激活)。

^b PET 5PS: 1=没有摄取高于背景; 2=摄取≤纵隔; 3=摄取>纵隔但≤肝脏; 4=适度摄取 肝脏; 5=摄取明显高于肝脏和/或新病灶; X=新的摄取区域不太可能与淋巴瘤有关。

[0577] 在本研究中,应进行FDG PET/CT成像以评估FDG-亲合性淋巴瘤并评估基线肿瘤负荷。对于显示非FDG-亲合或具有可变FDG摄取的淋巴瘤,可以进行常规CT扫描。在最初的PET/CT扫描之后,如果当地卫生当局要求,PET/CT扫描可能仅限于疾病涉及的区域。

[0578] CT扫描应在连续切片厚度为≤10mm的情况下进行,并且分辨率应足以将靶病灶测量值与连续扫描进行准确和一致的比较。口腔和IV造影CT扫描应包括胸部、腹部和盆腔扫描;如果有临床指征,应包括颈部CT扫描。根据机构标准,可以省略口腔造影。仅在当地卫生当局要求时,用于应答评估的CT扫描可能仅限于先前涉及的区域。如果怀疑是PD,研究者可酌情决定随时重复PET/CT或CT扫描。对于有禁忌症的患者,可以使用MRI扫描代替CT扫描。

[0579] 如果禁忌使用造影剂(例如,对造影剂过敏或肾功能受损的患者),则允许进行CT或无造影剂的联合PET/CT扫描,前提是他们允许在研究治疗期间对靶标病灶进行一致和精确的测量。

[0580] 所有应答评估应使用相同的放射学评估方式,以确保不同时间点的一致性(例如,使用相同的CT扫描造影协议的PET/CT)。任何怀疑疾病进展或复发时都必须进行全面的放射学评估。对于接受筛查/治疗后活检的患者,这些病灶可能不会被选为靶标病灶。

[0581] 除非在复发证据后和周期1第1天前3个月内进行骨髓检查以进行分期,否则在筛查时需要进行骨髓检查,包括活检和形态学抽吸(流动研究是可选的)。对于初诊和进入研究时都患有DLBCL的患者,筛查PET扫描可用于评估骨髓受累情况,除非有临床指征,否则不需要进行骨髓检查(描述于Cheson et al. J. Clin. Oncol. 32 (27):3059-3067 (2014))。如果筛查时骨髓肿瘤呈阳性,则重复进行骨髓检查以确认CR的放射学评估。如果基线时骨髓评估为阴性并且淋巴瘤患者没有进展的放射学证据,则可以进行额外的分析以提供复发的证据。

[0582] 对于具有多于一个的二维可测量病灶(CT扫描最大尺寸为>1.5cm)的患者,在周期1第1天给药前;在周期1第15天和周期2第1天之间;和在疾病进展时,需要从安全可及的肿瘤部位(即,根据研究者评估没有不可接受的主要手术并发症风险)进行肿瘤活检。

[0583] VIII. 其他实施例

[0584] 可以根据以下列举的实施例中的任一个来定义本文描述的技术的一些实施例:

- [0585] 1. 一种治疗患有血液癌症的受试者的方法, 该方法包括向受试者施用有效量的抗TIGIT拮抗剂抗体和有效量的抗CD38抗体。
- [0586] 2. 根据实施例1所述的方法, 其中所述抗TIGIT拮抗剂抗体在所述抗CD38抗体之前施用。
- [0587] 3. 根据实施例2所述的方法, 其中所述方法包括施用所述抗TIGIT拮抗剂抗体后的第一观察期和施用所述抗CD38抗体后的第二观察期。
- [0588] 4. 根据实施例3所述的方法, 其中所述第一观察期和所述第二观察期各自的长度在约30分钟至约60分钟之间。
- [0589] 5. 根据实施例1所述的方法, 其中所述抗CD38抗体在所述抗TIGIT拮抗剂抗体之前施用。
- [0590] 6. 根据实施例5所述的方法, 其中所述方法包括施用所述抗CD38抗体后的第一观察期和施用所述抗TIGIT拮抗剂抗体后的第二观察期。
- [0591] 7. 根据实施例6所述的方法, 其中所述第一观察期和所述第二观察期各自的长度在约30分钟至约60分钟之间。
- [0592] 8. 根据实施例1-7中任一项所述的方法, 其进一步包括在施用所述抗CD38抗体之前向所述受试者施用皮质类固醇。
- [0593] 9. 根据实施例1-8中任一项所述的方法, 其进一步包括在施用所述抗CD38抗体之前向所述受试者施用解热剂。
- [0594] 10. 根据实施例1-9中任一项所述的方法, 其进一步包括在施用所述抗CD38抗体之前向所述受试者施用抗组胺剂。
- [0595] 11. 根据实施例1-10中任一项所述的方法, 其进一步包括在施用所述抗CD38抗体之前向所述受试者施用皮质类固醇、解热剂和抗组胺剂。
- [0596] 12. 根据实施例11所述的方法, 其中所述皮质类固醇是甲泼尼龙, 所述解热剂是对乙酰氨基酚, 和/或所述抗组胺剂是苯海拉明。
- [0597] 13. 根据实施例1-12中任一项所述的方法, 其中所述方法包括在施用所述抗CD38抗体后两天的每一天向所述受试者施用皮质类固醇。
- [0598] 14. 根据实施例1-13中任一项所述的方法, 其中所述方法包括向所述受试者施用约16mg/kg的剂量的所述抗CD38抗体。
- [0599] 15. 根据实施例1-14中任一项所述的方法, 其中所述抗CD38抗体为抗CD38拮抗剂抗体。
- [0600] 16. 根据实施例1-15中任一项所述的方法, 其中所述抗CD38抗体包括以下互补决定区(CDR):
- [0601] (a) CDR-H1, 其包含SFAMS (SEQ ID NO:20) 的氨基酸序列;
- [0602] (b) CDR-H2, 其包含AISGSGGGTYADSVKG (SEQ ID NO:21) 的氨基酸序列;
- [0603] (c) CDR-H3, 其包含DKILWFGPEVFDY (SEQ ID NO:22) 的氨基酸序列;
- [0604] (d) CDR-L1, 其包含RASQSVSSYLA (SEQ ID NO:23) 的氨基酸序列,
- [0605] (e) CDR-L2, 其包含DASNRAT (SEQ ID NO:24) 的氨基酸序列; 和
- [0606] (f) CDR-L3, 其包含QQRSNWPPTF (SEQ ID NO:25) 的氨基酸序列。
- [0607] 17. 根据实施例16所述的方法, 其中所述抗CD38抗体进一步包含以下轻链可变区

框架区 (FR) :

[0608] (a) FR-L1, 其包含EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC (SEQ ID NO:26) 的氨基酸序列;

[0609] (b) FR-L2, 其包含WYQQKPGQAPRLLIY (SEQ ID NO:27) 的氨基酸序列;

[0610] (c) FR-L3, 其包含GIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYC (SEQ ID NO:28) 的氨基酸序列; 和

[0611] (d) FR-L4, 其包含GQGTKVEIK (SEQ ID NO:29) 的氨基酸序列。

[0612] 18. 根据实施例17所述的方法, 其中所述抗CD38抗体进一步包含以下重链可变区FR:

[0613] (a) FR-H1, 其包含EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFN (SEQ ID NO:30) 的氨基酸序列;

[0614] (b) FR-H2, 其包含WVRQAPGKGLEWVS (SEQ ID NO:31) 的氨基酸序列;

[0615] (c) FR-H3, 其包含RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAK (SEQ ID NO:32) 的氨基酸序列; 和

[0616] (d) FR-H4, 其包含WGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:33) 的氨基酸序列。

[0617] 19. 根据实施例16-18中任一项所述的方法, 其中所述抗CD38抗体进一步包括:

[0618] (a) 重链可变 (VH) 结构域, 其包含与

[0619] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFNSFAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGGTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAKDKILWFGEVPFDYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:34) 的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列;

[0620] (b) 轻链可变 (VL) 结构域, 其包含与

[0621] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:35) 的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列; 或

[0622] (c) 如 (a) 中的VH结构域和如 (b) 中的VL结构域。

[0623] 20. 根据实施例19所述的方法, 其中所述抗CD38抗体包含:

[0624] (a) VH结构域, 其包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列; 和

[0625] (b) VL结构域, 其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。

[0626] 21. 根据实施例1-20中任一项所述的方法, 其中所述抗CD38抗体为单克隆抗体。

[0627] 22. 根据实施例1-21中任一项所述的方法, 其中所述抗CD38抗体为人抗体。

[0628] 23. 根据实施例1-21中任一项所述的方法, 其中所述抗CD38抗体为全长抗体。

[0629] 24. 根据实施例1-23中任一项所述的方法, 其中所述抗CD38抗体为达雷木单抗。

[0630] 25. 根据实施例1-24中任一项所述的方法, 其中所述抗CD38抗体是选自由Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、单链可变片段 (scFv) 和 (Fab')₂ 片段组成的组的结合CD38的抗体片段。

[0631] 26. 根据实施例1-25中任一项所述的方法, 其中所述抗CD38抗体为IgG类抗体。

[0632] 27. 根据实施例26所述的方法, 其中所述IgG类抗体为IgG1亚类抗体。

[0633] 28. 根据实施例1-27中任一项所述的方法, 其中所述方法包括向所述受试者静脉内施用所述抗CD38抗体。

[0634] 29. 根据实施例1-28中任一项所述的方法, 其中所述血液癌症为骨髓瘤。

[0635] 30. 根据实施例29所述的方法, 其中所述骨髓瘤为多发性骨髓瘤 (MM)。

- [0636] 31. 根据实施例30所述的方法, 其中所述MM为复发性或难治性MM。
- [0637] 32. 一种治疗患有血液癌症的受试者的方法, 此方法包括向受试者施用有效量的抗TIGIT拮抗剂抗体和有效量的抗CD20抗体。
- [0638] 33. 根据实施例32所述的方法, 其中所述抗TIGIT拮抗剂抗体在所述抗CD20抗体之前施用。
- [0639] 34. 根据实施例32或33所述的方法, 其中所述方法包括施用所述抗TIGIT拮抗剂抗体后的第一观察期和施用所述抗CD20抗体后的第二观察期。
- [0640] 35. 根据实施例34所述的方法, 其中所述第一观察期和所述第二观察期各自的长度在约30分钟至约60分钟之间。
- [0641] 36. 根据实施例32-35中任一项所述的方法, 其中所述受试者对所述抗TIGIT拮抗剂抗体具有输液相关反应(IRR), 并且所述方法进一步包括在随后施用所述抗TIGIT拮抗剂之前向所述受试者施用抗组胺剂和/或解热剂。
- [0642] 37. 根据实施例32-36中任一项所述的方法, 其进一步包括在每次施用所述抗CD20抗体之前向所述受试者施用解热剂和抗组胺剂。
- [0643] 38. 根据实施例37所述的方法, 其中所述解热剂是对乙酰氨基酚, 所述抗组胺剂是苯海拉明。
- [0644] 39. 根据实施例38所述的方法, 其进一步包括在每次施用所述抗CD20抗体之前向所述受试者施用糖皮质激素。
- [0645] 40. 根据实施例32-39中任一项所述的方法, 其中所述方法包括向所述受试者施用约375mg/m²的剂量的所述抗CD20抗体。
- [0646] 41. 根据实施例32-40中任一项所述的方法, 其中所述抗CD20抗体为抗CD20拮抗剂抗体。
- [0647] 42. 根据实施例32-41中任一项所述的方法, 其中所述抗CD20抗体包括以下CDR:
- [0648] (a) CDR-H1, 其包含SYNMH (SEQ ID NO:36) 的氨基酸序列;
- [0649] (b) CDR-H2, 其包含AIYPGNGDTSYNQKFKG (SEQ ID NO:37) 的氨基酸序列;
- [0650] (c) CDR-H3, 其包含STYYGGDWYFNV (SEQ ID NO:38) 的氨基酸序列;
- [0651] (d) CDR-L1, 其包含RASSSVSYIH (SEQ ID NO:39) 的氨基酸序列;
- [0652] (e) CDR-L2, 其包含ATSNLAS (SEQ ID NO:40) 的氨基酸序列; 和
- [0653] (f) CDR-L3, 其包含QQWTSNPPT (SEQ ID NO:41) 的氨基酸序列。
- [0654] 43. 根据实施例42所述的方法, 其中所述抗CD20抗体进一步包含以下轻链可变区FR:
- [0655] (a) FR-L1, 其包含QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTC (SEQ ID NO:42) 的氨基酸序列;
- [0656] (b) FR-L2, 其包含WFQQKPGSSPKPWIY (SEQ ID NO:43) 的氨基酸序列;
- [0657] (c) FR-L3, 其包含GVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYC (SEQ ID NO:44) 的氨基酸序列; 和
- [0658] (d) FR-L4, 其包含FGGGTKLEIK (SEQ ID NO:45) 的氨基酸序列。
- [0659] 44. 根据实施例43所述的方法, 其中所述抗CD20抗体进一步包含以下重链可变区FR:
- [0660] (a) FR-H1, 其包含QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFT (SEQ ID NO:46) 的氨基酸序

列;

[0661] (b) FR-H2,其包含WVKQTPGRGLEWIG (SEQ ID NO:47)的氨基酸序列;

[0662] (c) FR-H3,其包含KATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR (SEQ ID NO:48)的氨基酸序列;和

[0663] (d) FR-H4,其包含WGAGTTVTVS (SEQ ID NO:49)的氨基酸序列。

[0664] 45.根据实施例44-44中任一项所述的方法,其中所述抗CD20抗体进一步包括:

[0665] (a) VH结构域,其包含与

[0666] QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKA
TLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVS (SEQ ID NO:50)的氨基酸序
列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列;

[0667] (b) VL结构域,其包含与

[0668] QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPGSSPKWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGT
SYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO:51)的氨基酸序列具有至少95%
序列同一性的氨基酸序列;或

[0669] (c) 如(a)中的VH结构域和如(b)中的VL结构域。

[0670] 46.根据实施例45所述的方法,其中所述抗CD20抗体包含:

[0671] (a) VH结构域,其包含SEQ ID NO:50的氨基酸序列;和

[0672] (b) VL结构域,其包含SEQ ID NO:51的氨基酸序列。

[0673] 47.根据实施例32-46中任一项所述的方法,其中所述抗CD20抗体为单克隆抗体。

[0674] 48.根据实施例32-47中任一项所述的方法,其中所述抗CD20抗体为嵌合抗体。

[0675] 49.根据实施例32-48中任一项所述的方法,其中所述抗CD20抗体为全长抗体。

[0676] 50.根据实施例32-49中任一项所述的方法,其中所述抗CD20抗体为利妥昔单抗。

[0677] 51.根据实施例32-48中任一项所述的方法,其中所述抗CD20抗体是选自由Fab、
Fab'、Fab'-SH、Fv、单链可变片段(scFv)和(Fab')₂片段组成的组的结合CD20的抗体片段。

[0678] 52.根据实施例32-51中任一项所述的方法,其中所述抗CD20抗体为IgG类抗体。

[0679] 53.根据实施例52所述的方法,其中所述IgG类抗体为IgG1亚类抗体。

[0680] 54.根据实施例32-53中任一项所述的方法,其中所述方法包括向所述受试者静脉
内施用所述抗CD20抗体。

[0681] 55.根据实施例32-54中任一项所述的方法,其中所述血液癌症为淋巴瘤。

[0682] 56.根据实施例55所述的方法,其中所述淋巴瘤为非霍奇金淋巴瘤(NHL)。

[0683] 57.根据实施例56所述的方法,其中所述NHL为复发性或难治性弥漫性大B细胞淋
巴瘤(DLBCL)。

[0684] 58.根据实施例56所述的方法,其中所述NHL为复发性或难治性滤泡性淋巴瘤
(FL)。

[0685] 59.一种用于治疗患有血液癌症的受试者的方法,所述方法包括在包含至少九个
给药周期的给药方案中向所述受试者施用约30mg至约1200mg的固定剂量的抗TIGIT拮抗剂
抗体和约8mg/kg至约24mg/kg的剂量的抗CD38抗体,其中:

[0686] (a) 所述抗TIGIT拮抗剂抗体每三周施用一次;并且

[0687] (b) 所述抗CD38抗体在给药周期1-3中的各周期每周施用一次,在给药周期4-8中

的各周期每三周施用一次,并且从给药周期9开始每四周施用一次。

[0688] 60.根据实施例59所述的方法,其中每个给药周期的长度是21天。

[0689] 61.根据实施例59或60所述的方法,其中所述抗TIGIT拮抗剂抗体在或约在每个给药周期的第1天施用。

[0690] 62.根据实施例59-61中任一项所述的方法,其中所述抗CD38抗体在或约在给药周期1-3中的各周期的第1、8和15天施用,在或约在给药周期4-8中的各周期的第1天施用,在或约在给药周期9的第1天施用。

[0691] 63.根据实施例59-62中任一项所述的方法,其中所述抗TIGIT拮抗剂抗体和所述抗CD38抗体均在或约在给药周期1-9中的各周期的第1天施用。

[0692] 64.根据实施例63所述的方法,其中所述抗TIGIT拮抗剂抗体在所述抗CD38抗体之前施用。

[0693] 65.根据实施例64所述的方法,其中所述方法包括施用所述抗TIGIT拮抗剂抗体后的第一观察期和施用所述抗CD38抗体后的第二观察期。

[0694] 66.根据实施例65所述的方法,其中所述第一观察期和所述第二观察期各自的长度在约30分钟至约60分钟之间。

[0695] 67.根据实施例63所述的方法,其中所述抗CD38抗体在所述抗TIGIT拮抗剂抗体之前施用。

[0696] 68.根据实施例67所述的方法,其中所述方法包括施用所述抗CD38抗体后的第一观察期和施用所述抗TIGIT拮抗剂抗体后的第二观察期。

[0697] 69.根据实施例68所述的方法,其中所述第一观察期和所述第二观察期各自的长度在约30分钟至约60分钟之间。

[0698] 70.根据实施例59-69中任一项所述的方法,其中所述给药方案包括至少12个给药周期。

[0699] 71.根据实施例70所述的方法,其中所述给药方案包括至少16个给药周期。

[0700] 72.根据实施例59-71中任一项所述的方法,其进一步包括在每次施用所述抗CD38抗体之前向所述受试者施用皮质类固醇。

[0701] 73.根据实施例59-72中任一项所述的方法,其进一步包括在每次施用所述抗CD38抗体之前向所述受试者施用解热剂。

[0702] 74.根据实施例59-73中任一项所述的方法,其进一步包括在每次施用所述抗CD38抗体之前向所述受试者施用抗组胺剂。

[0703] 75.根据实施例59-74中任一项所述的方法,其进一步包括在每次施用所述抗CD38抗体之前向所述受试者施用皮质类固醇、解热剂和抗组胺剂。

[0704] 76.根据实施例72-75中任一项所述的方法,其中所述皮质类固醇是甲泼尼龙,所述解热剂是对乙酰氨基酚,和/或所述抗组胺剂是苯海拉明。

[0705] 77.根据实施例59-76中任一项所述的方法,其中所述方法包括施用所述抗CD38抗体后两天的每一天向所述受试者施用皮质类固醇。

[0706] 78.根据实施例59-77中任一项所述的方法,其中所述方法包括向所述受试者施用约16mg/kg的剂量的所述抗CD38抗体。

[0707] 79.根据实施例59-78中任一项所述的方法,其中所述抗CD38抗体为抗CD38拮抗剂

抗体。

[0708] 80. 根据实施例59-79中任一项所述的方法, 其中所述抗CD38抗体包括以下互补决定区(CDR):

[0709] (a) CDR-H1, 其包含SFAMS (SEQ ID NO:20) 的氨基酸序列;

[0710] (b) CDR-H2, 其包含AISGSGGGTYADSVKG (SEQ ID NO:21) 的氨基酸序列;

[0711] (c) CDR-H3, 其包含DKILWFGEPVFDY (SEQ ID NO:22) 的氨基酸序列;

[0712] (d) CDR-L1, 其包含RASQSVSSYLA (SEQ ID NO:23) 的氨基酸序列,

[0713] (e) CDR-L2, 其包含DASNRAT (SEQ ID NO:24) 的氨基酸序列, 和

[0714] (f) CDR-L3, 其包含QQRSNWPPTF (SEQ ID NO:25) 的氨基酸序列。

[0715] 81. 根据实施例80所述的方法, 其中所述抗CD38抗体进一步包含以下轻链可变区框架区(FR):

[0716] (a) FR-L1, 其包含EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC (SEQ ID NO:26) 的氨基酸序列;

[0717] (b) FR-L2, 其包含WYQQKPGQAPRLLIY (SEQ ID NO:27) 的氨基酸序列;

[0718] (c) FR-L3, 其包含GIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYC (SEQ ID NO:28) 的氨基酸序列; 和

[0719] (d) FR-L4, 其包含GQGTKVEIK (SEQ ID NO:29) 的氨基酸序列。

[0720] 82. 根据实施例81所述的方法, 其中所述抗CD38抗体进一步包含以下重链可变区FR:

[0721] (a) FR-H1, 其包含EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFN (SEQ ID NO:30) 的氨基酸序列;

[0722] (b) FR-H2, 其包含WVRQAPGKGLEWVS (SEQ ID NO:31) 的氨基酸序列;

[0723] (c) FR-H3, 其包含RFTISRDN SKNTLYLQMSLRAEDTAVYFCAK (SEQ ID NO:32) 的氨基酸序列; 和

[0724] (d) FR-H4, 其包含WGQGT LVT VSS (SEQ ID NO:33) 的氨基酸序列。

[0725] 83. 根据实施例80-82中任一项所述的方法, 其中所述抗CD38抗体进一步包括:

[0726] (a) 重链可变(VH)结构域, 其包含与

[0727] EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFNSFAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGGT

[0728] YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMSLRAEDTAVYFCAKDKILWFGEPVFDYWGQGT LVT VSS (SEQ ID NO:34) 的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列;

[0729] (b) 轻链可变(VL)结构域, 其包含与

[0730] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIP

[0731] ARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:35) 的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列; 或

[0732] (c) 如(a)中的VH结构域和如(b)中的VL结构域。

[0733] 84. 根据实施例83所述的方法, 其中所述抗CD38抗体包含:

[0734] (a) VH结构域, 其包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列; 和

[0735] (b) VL结构域, 其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。

[0736] 85. 根据实施例59-84中任一项所述的方法, 其中所述抗CD38抗体为单克隆抗体。

[0737] 86. 根据实施例59-85中任一项所述的方法, 其中所述抗CD38抗体为人抗体。

- [0738] 87. 根据实施例59-86中任一项所述的方法, 其中所述抗CD38抗体为全长抗体。
- [0739] 88. 根据实施例59-87中任一项所述的方法, 其中所述抗CD38抗体为达雷木单抗。
- [0740] 89. 根据实施例59-86中任一项所述的方法, 其中所述抗CD38抗体是选自由Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、单链可变片段(scFv)和(Fab')₂片段组成的组的结合CD38的抗体片段。
- [0741] 90. 根据实施例59-89中任一项所述的方法, 其中所述抗CD38抗体为IgG类抗体。
- [0742] 91. 根据实施例90所述的方法, 其中所述IgG类抗体为IgG1亚类抗体。
- [0743] 92. 根据实施例59-91中任一项所述的方法, 其中所述方法包括向所述受试者静脉内施用所述抗CD38抗体。
- [0744] 93. 根据实施例59-92中任一项所述的方法, 其中所述血液癌症为骨髓瘤。
- [0745] 94. 根据实施例93所述的方法, 其中所述骨髓瘤为多发性骨髓瘤(MM)。
- [0746] 95. 根据实施例94所述的方法, 其中所述MM为复发性或难治性MM。
- [0747] 96. 一种用于治疗患有血液癌症的受试者的方法, 所述方法包括在包含至少第一、第二和第三给药周期的给药方案中向所述受试者施用约30mg至约1200mg的固定剂量的抗TIGIT拮抗剂抗体和约250mg/m²至约500mg/m²的剂量的抗CD20抗体, 其中:
- [0748] (a) 所述抗TIGIT拮抗剂抗体每三周施用一次; 并且
- [0749] (b) 所述抗CD20抗体每周施用一次。
- [0750] 97. 根据实施例96所述的方法, 其中:
- [0751] (a) 所述给药方案的每个给药周期包括单剂量的所述抗TIGIT拮抗剂抗体;
- [0752] (b) 所述第一给药周期包括第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3)的所述抗CD20抗体;
- [0753] (c) 所述第二给药周期包括第一剂量(C2D1)、第二剂量(C2D2)和第三剂量(C2D3)的所述抗CD20抗体; 并且
- [0754] (d) 所述第三给药周期包括至少第一剂量(C3D1)和第二剂量(C3D2)的所述抗CD20抗体。
- [0755] 98. 根据实施例96或97所述的方法, 其中所述给药方案包括总共八次剂量的所述抗CD20抗体。
- [0756] 99. 根据实施例96-98中任一项所述的方法, 其中每个给药周期的长度是21天。
- [0757] 100. 根据实施例96-99中任一项所述的方法, 其中所述方法包括在或约在每个给药周期的第1天向所述受试者施用所述抗TIGIT拮抗剂抗体。
- [0758] 101. 根据实施例96-100中任一项所述的方法, 其中所述方法包括分别在或约在所述第一给药周期的第1天、第8天和第15天向所述受试者施用所述C1D1、所述C1D2和所述C1D3的所述抗CD20抗体。
- [0759] 102. 根据实施例96-101中任一项所述的方法, 其中所述方法包括分别在或约在所述第二给药周期的第1天、第8天和第15天向所述受试者施用所述C2D1、所述C2D2和所述C2D3的所述抗CD20抗体。
- [0760] 103. 根据实施例96-102中任一项所述的方法, 其中所述方法包括分别在或约在所述第三给药周期的第1天和第8天向所述受试者施用所述C3D1和所述C3D2的所述抗CD20抗体。
- [0761] 104. 根据实施例96-103中任一项所述的方法, 其中所述抗TIGIT拮抗剂抗体和所

述抗CD20抗体均在或约在给药周期1、2和3中的各周期的第1天施用。

[0762] 105. 根据实施例104所述的方法, 其中所述抗TIGIT拮抗剂抗体在所述抗CD20抗体之前施用。

[0763] 106. 根据实施例104或105所述的方法, 其中所述方法包括施用所述抗TIGIT拮抗剂抗体后的第一观察期和施用所述抗CD20抗体后的第二观察期。

[0764] 107. 根据实施例106所述的方法, 其中所述第一观察期和所述第二观察期各自的长度在约30分钟至约60分钟之间。

[0765] 108. 根据实施例96-107中任一项所述的方法, 其中所述给药方案包括至少12个给药周期。

[0766] 109. 根据实施例108所述的方法, 其中所述给药方案包括至少16个给药周期。

[0767] 110. 根据实施例96-109中任一项所述的方法, 其中所述受试者对所述抗TIGIT拮抗剂抗体具有输液相关反应 (IRR), 并且所述方法进一步包括在随后施用所述抗TIGIT拮抗剂之前向所述受试者施用抗组胺剂和/或解热剂。

[0768] 111. 根据实施例96-110中任一项所述的方法, 其进一步包括在每次施用所述抗CD20抗体之前向所述受试者施用解热剂和抗组胺剂。

[0769] 112. 根据实施例111所述的方法, 其中所述解热剂是对乙酰氨基酚, 所述抗组胺剂是苯海拉明。

[0770] 113. 根据实施例112所述的方法, 其进一步包括在每次施用所述抗CD20抗体之前向所述受试者施用糖皮质激素。

[0771] 114. 根据实施例96-113中任一项所述的方法, 其中所述方法包括向所述受试者施用约375mg/m²的剂量的所述抗CD20抗体。

[0772] 115. 根据实施例96-114中任一项所述的方法, 其中所述抗CD20抗体为抗CD20拮抗剂抗体。

[0773] 116. 根据实施例96-115中任一项所述的方法, 其中所述抗CD20抗体包括以下CDR:

[0774] (a) CDR-H1, 其包含SYNMH (SEQ ID NO:36) 的氨基酸序列;

[0775] (b) CDR-H2, 其包含AIYPGNGDTSYNQKFKG (SEQ ID NO:37) 的氨基酸序列;

[0776] (c) CDR-H3, 其包含STYYGGDWYFNV (SEQ ID NO:38) 的氨基酸序列;

[0777] (d) CDR-L1, 其包含RASSSVSYIH (SEQ ID NO:39) 的氨基酸序列;

[0778] (e) CDR-L2, 其包含ATSNLAS (SEQ ID NO:40) 的氨基酸序列; 和

[0779] (f) CDR-L3, 其包含QQWTSNPPT (SEQ ID NO:41) 的氨基酸序列。

[0780] 117. 根据实施例116所述的方法, 其中所述抗CD20抗体进一步包含以下轻链可变区FR:

[0781] (a) FR-L1, 其包含QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTC (SEQ ID NO:42) 的氨基酸序列;

[0782] (b) FR-L2, 其包含WFQQKPGSSPKPWIY (SEQ ID NO:43) 的氨基酸序列;

[0783] (c) FR-L3, 其包含GVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYC (SEQ ID NO:44) 的氨基酸序列; 和

[0784] (d) FR-L4, 其包含FGGGTKLEIK (SEQ ID NO:45) 的氨基酸序列。

[0785] 118. 根据实施例117所述的方法, 其中所述抗CD20抗体进一步包含以下重链可变区FR:

- [0786] (a) FR-H1,其包含QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFT (SEQ ID NO:46)的氨基酸序列;
- [0787] (b) FR-H2,其包含WVKQTPGRGLEWIG (SEQ ID NO:47)的氨基酸序列;
- [0788] (c) FR-H3,其包含KATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR (SEQ ID NO:48)的氨基酸序列;和
- [0789] (d) FR-H4,其包含WGAGTTVTVS (SEQ ID NO:49)的氨基酸序列。
- [0790] 119.根据实施例116-118中任一项所述的方法,其中所述抗CD20抗体进一步包括:
- [0791] (a) VH结构域,其包含与
- [0792] QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVS (SEQ ID NO:50)的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列;
- [0793] (b) VL结构域,其包含与
- [0794] QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPGSSPKPWYATSNLASGVPVRFSGSGSTSYSLTISRVEAEDAATYYCQWTSNPPTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO:51)的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列;或
- [0795] (c) 如(a)中的VH结构域和如(b)中的VL结构域。
- [0796] 120.根据实施例119所述的方法,其中所述抗CD20抗体包含:
- [0797] (a) VH结构域,其包含SEQ ID NO:50的氨基酸序列;和
- [0798] (b) VL结构域,其包含SEQ ID NO:51的氨基酸序列。
- [0799] 121.根据实施例96-120中任一项所述的方法,其中所述抗CD20抗体为单克隆抗体。
- [0800] 122.根据实施例96-120中任一项所述的方法,其中所述抗CD20抗体为嵌合抗体。
- [0801] 123.根据实施例96-122中任一项所述的方法,其中所述抗CD20抗体为全长抗体。
- [0802] 124.根据实施例96-123中任一项所述的方法,其中所述抗CD20抗体为利妥昔单抗。
- [0803] 125.根据实施例96-122中任一项所述的方法,其中所述抗CD20抗体是选自由Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、单链可变片段(scFv)和(Fab')₂片段组成的组的结合CD20的抗体片段。
- [0804] 126.根据实施例96-125中任一项所述的方法,其中所述抗CD20抗体为IgG类抗体。
- [0805] 127.根据实施例126所述的方法,其中所述IgG类抗体为IgG1亚类抗体。
- [0806] 128.根据实施例96-127中任一项所述的方法,其中所述方法包括向所述受试者静脉内施用所述抗CD20抗体。
- [0807] 129.根据实施例96-128中任一项所述的方法,其中所述血液癌症为淋巴瘤。
- [0808] 130.根据实施例129所述的方法,其中所述淋巴瘤为非霍奇金淋巴瘤(NHL)。
- [0809] 131.根据实施例130所述的方法,其中所述NHL为复发性或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。
- [0810] 132.根据实施例130所述的方法,其中所述NHL为复发性或难治性滤泡性淋巴瘤(FL)。
- [0811] 133.根据实施例1-132中任一项所述的方法,其中所述方法包括向所述受试者施用约30mg至约600mg的固定剂量的所述抗TIGIT拮抗剂抗体。

[0812] 134. 根据实施例133所述的方法, 其中所述方法包括向所述受试者施用约600mg的固定剂量的所述抗TIGIT拮抗剂抗体。

[0813] 135. 根据实施例1-134中任一项所述的方法, 其中所述抗TIGIT拮抗剂抗体包括以下CDR:

[0814] (a) CDR-H1, 其包含SNSAAWN (SEQ ID NO:1) 的氨基酸序列;

[0815] (b) CDR-H2, 其包含KTYRFRKWYSDYAVSVKG (SEQ ID NO:2) 的氨基酸序列;

[0816] (c) CDR-H3, 其包含ESTTYDLLAGPFDY (SEQ ID NO:3) 的氨基酸序列;

[0817] (d) CDR-L1, 其包含KSSQTVLYSSNNKKYLA (SEQ ID NO:4) 的氨基酸序列;

[0818] (e) CDR-L2, 其包含WASTRES (SEQ ID NO:5) 的氨基酸序列; 和

[0819] (f) CDR-L3, 其包含QQYYSTPFT (SEQ ID NO:6) 的氨基酸序列。

[0820] 136. 根据实施例1-135所述的方法, 其中所述抗TIGIT拮抗剂抗体进一步包含以下轻链可变区FR:

[0821] (a) FR-L1, 其包含DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (SEQ ID NO:7) 的氨基酸序列;

[0822] (b) FR-L2, 其包含WYQQKPGQPPNLLIY (SEQ ID NO:8) 的氨基酸序列;

[0823] (c) FR-L3, 其包含GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC (SEQ ID NO:9) 的氨基酸序列; 和

[0824] (d) FR-L4, 其包含FGPGTKVEIK (SEQ ID NO:10) 的氨基酸序列。

[0825] 137. 根据实施例136所述的方法, 其中所述抗TIGIT拮抗剂抗体进一步包含以下重链可变区FR:

[0826] (a) FR-H1, 其包含X₁VQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS (SEQ ID NO:11) 的氨基酸序列, 其中X₁为Q或E;

[0827] (b) FR-H2, 其包含WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO:12) 的氨基酸序列;

[0828] (c) FR-H3, 其包含RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO:13) 的氨基酸序列; 和

[0829] (d) FR-H4, 其包含WGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:14) 的氨基酸序列。

[0830] 138. 根据实施例137所述的方法, 其中X₁是Q。

[0831] 139. 根据实施例137所述的方法, 其中X₁是E。

[0832] 140. 根据实施例135-139中任一项所述的方法, 其中所述抗TIGIT拮抗剂抗体包括:

[0833] (a) VH结构域, 其包含与

[0834] EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGKTYRFRKWYSDYAVSVKGRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTRESTTYDLLAGPFDYWGGTLLTVSS (SEQ ID NO:17) 或

[0835] QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGKTYRFRKWYSDYAVSVKGRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTRESTTYDLLAGPFDYWGGTLLTVSS (SEQ ID NO:18) 的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列;

[0836] (b) VL结构域, 其包含与

[0837] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTVLYSSNNKKYLAWYQQKPGQPPNLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPFTFGPGTKVEIK (SEQ ID NO:19) 的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列; 或

- [0838] (c) 如 (a) 中的 VH 结构域和如 (b) 中的 VL 结构域。
- [0839] 141. 根据实施例 140 所述的方法, 其中所述抗 TIGIT 拮抗剂抗体包含:
- [0840] (a) VH 结构域, 其包含 SEQ ID NO: 17 或 18 的氨基酸序列; 和
- [0841] (b) VL 结构域, 其包含 SEQ ID NO: 19 的氨基酸序列。
- [0842] 142. 根据实施例 1-141 中任一项所述的方法, 其中所述抗 TIGIT 拮抗剂抗体为单克隆抗体。
- [0843] 143. 根据实施例 1-142 中任一项所述的方法, 其中所述抗 TIGIT 拮抗剂抗体为人抗体。
- [0844] 144. 根据实施例 1-143 中任一项所述的方法, 其中所述抗 TIGIT 拮抗剂抗体为全长抗体。
- [0845] 145. 根据实施例 1-137 和 139-144 中任一项所述的方法, 其中所述抗 TIGIT 拮抗剂抗体是替瑞利尤单抗。
- [0846] 146. 根据实施例 1-143 中任一项所述的方法, 其中所述抗 TIGIT 拮抗剂抗体是选自由 Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、单链可变片段 (scFv) 和 (Fab')₂ 片段组成的组的结合 TIGIT 的抗体片段。
- [0847] 147. 根据权利要求 1-146 中任一项所述的方法, 其中所述抗 TIGIT 拮抗剂抗体为 IgG 类抗体。
- [0848] 148. 根据实施例 147 所述的方法, 其中所述 IgG 类抗体为 IgG1 亚类抗体。
- [0849] 149. 根据实施例 1-148 中任一项所述的方法, 其中所述抗 TIGIT 拮抗剂抗体静脉内施用。
- [0850] 150. 一种治疗患有血液癌症的受试者的方法, 此方法包括向受试者施用有效量的替瑞利尤单抗和有效量的达雷木单抗。
- [0851] 151. 根据实施例 150 所述的方法, 其中血液癌症为骨髓瘤。
- [0852] 152. 根据实施例 151 所述的方法, 其中骨髓瘤为 MM。
- [0853] 153. 根据实施例 152 所述的方法, 其中 MM 为复发性或难治性 MM。
- [0854] 154. 根据实施例 150-153 中任一项所述的方法, 其中所述替瑞利尤单抗以 600mg 的固定剂量施用。
- [0855] 155. 根据实施例 150-154 中任一项所述的方法, 其中所述达雷木单抗以 16mg/kg 的剂量施用。
- [0856] 156. 一种治疗患有血液癌症的受试者的方法, 此方法包括向受试者施用有效量的替瑞利尤单抗和有效量的利妥昔单抗。
- [0857] 157. 根据实施例 156 所述的方法, 其中血液癌症为淋巴瘤。
- [0858] 158. 根据实施例 157 所述的方法, 其中淋巴瘤为 NHL。
- [0859] 159. 根据实施例 158 所述的方法, 其中 NHL 为复发性或难治性 NHL。
- [0860] 160. 根据实施例 156-159 中任一项所述的方法, 其中所述替瑞利尤单抗以 600mg 的固定剂量施用。
- [0861] 161. 根据实施例 156-160 中任一项所述的方法, 其中所述利妥昔单抗以 375mg/m² 的剂量施用。
- [0862] 162. 根据实施例 156-161 中任一项所述的方法, 其中所述利妥昔单抗以总共八次

剂量施用。

[0863] 163. 一种用于治疗患有复发性或难治性MM的受试者的方法, 所述方法包括在包含至少九个给药周期的给药方案中向所述受试者施用600mg的固定剂量的替瑞利尤单抗和16mg/kg的剂量的达雷木单抗, 其中每个给药周期的长度为21天, 并且其中:

[0864] (a) 替瑞利尤单抗在或约在每个给药周期的第1天施用; 并且

[0865] (b) 达雷木单抗在或约在给药周期1-3中的各周期的第1天、第8天和第15天施用, 在或约在给药周期4-8中的各周期的第1天施用, 并且在或约在给药周期9的第1天开始每周施用一次。

[0866] 164. 一种治疗患有复发性或难治性NHL的受试者的方法, 所述方法包括在包含至少第一、第二和第三给药周期的给药方案中向所述受试者施用600mg的固定剂量的替瑞利尤单抗和375mg/m²的剂量的利妥昔单抗, 其中每个给药周期的长度为21天, 并且其中:

[0867] (a) 每个给药周期包括在或约在每个给药周期的第1天施用的单剂量的替瑞利尤单抗;

[0868] (b) 所述第一给药周期包括第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3)的利妥昔单抗, 其中所述C1D1、所述C1D2和所述C1D3分别在或约在所述第一给药周期的第1天、第8天和第15天施用;

[0869] (c) 所述第二给药周期进一步包括第一剂量(C2D1)、第二剂量(C2D2)和第三剂量(C2D3)的利妥昔单抗, 其中所述C2D1、所述C2D2和所述C2D3分别在或约在所述第二给药周期的第1天、第8天和第15天施用; 和

[0870] (d) 所述第三给药周期进一步包括第一剂量(C3D1)和第二剂量(C3D2)的利妥昔单抗, 其中所述C3D1和所述C3D2分别在或约在所述第三给药周期的第1天和第8天施用; 并且

[0871] 其中所述给药方案包含总共八次剂量的利妥昔单抗。

[0872] 165. 根据实施例163或164所述的方法, 其中所述给药方案包括至少12个给药周期。

[0873] 166. 根据实施例165所述的方法, 其中所述给药方案包括至少16个给药周期。

[0874] 167. 一种包含抗TIGIT拮抗剂抗体、抗CD38抗体和包装插页的试剂盒, 所述包装插页包含根据实施例1-31、59-95和133-149中任一项所述的方法向患有血液癌症的受试者施用所述抗TIGIT拮抗剂抗体和所述抗CD38抗体的说明。

[0875] 168. 根据实施例167所述的试剂盒, 其中所述抗TIGIT拮抗剂抗体是替瑞利尤单抗, 所述抗CD38抗体是达雷木单抗。

[0876] 169. 一种包含抗TIGIT拮抗剂抗体、抗CD20抗体和包装插页的试剂盒, 所述包装插页包含根据实施例32-58和96-149中任一项所述的方法向患有血液癌症的受试者施用所述抗TIGIT拮抗剂抗体和所述抗CD20抗体的说明。

[0877] 170. 根据实施例169所述的试剂盒, 其中所述抗TIGIT拮抗剂抗体是替瑞利尤单抗, 所述抗CD20抗体是利妥昔单抗。

[0878] 171. 一种用于治疗患有复发性或难治性MM的受试者的方法, 所述方法包括在包含一个或多个给药周期的给药方案中向所述受试者施用600mg的固定剂量的替瑞利尤单抗, 其中每个给药周期的长度为21天, 并且其中替瑞利尤单抗在或约在每个给药周期的第1天施用。

[0879] 172.一种用于治疗患有复发性或难治性NHL的受试者的方法,所述方法包括在包含一个或多个给药周期的给药方案中向所述受试者施用600mg的固定剂量的替瑞利尤单抗,其中每个给药周期的长度为21天,并且其中替瑞利尤单抗在或约在每个给药周期的第1天施用。

[0880] 173.根据实施例171或172所述的方法,其中所述替瑞利尤单抗作为单一疗法施用。

[0881] 174.根据实施例171-173中任一项所述的方法,其中所述方法包括在施用替瑞利尤单抗之后的观察期。

[0882] 175.根据实施例174所述的方法,其中所述观察期的长度在约30分钟至约60分钟之间。

[0883] 176.根据实施例171-175中任一项所述的方法,其中所述给药方案包括至少12个给药周期。

[0884] 177.根据实施例176所述的方法,其中所述给药方案包括至少16个给药周期。

[0885] 178.根据实施例171-177中任一项所述的方法,其中所述受试者对所述替瑞利尤单抗具有输液相关反应(IRR),并且所述方法进一步包括在随后施用所述替瑞利尤单抗之前向所述受试者施用抗组胺剂和/或解热剂。

[0886] 179.根据实施例171-178中任一项所述的方法,其中所述方法包括向所述受试者静脉内施用替瑞利尤单抗。

[0887] 尽管为了清楚理解的目的先前已经通过说明和实例相当详细地描述了发明,但是所述说明和实例不应解释为限制本发明的范围。本文引用的所有专利和科学文献的公开内容均全文以引用方式明确地并入。

序列表

<110> 豪夫迈·罗氏有限公司

<120> 用于抗 TIGIT 抗体和抗 CD20 抗体或抗 CD38 抗体治疗的给药

<130> 50474-195W05

<150> US 62/866,309

<151> 2019-06-25

<150> US 62/835,941

<151> 2019-04-18

<150> US 62/832,769

<151> 2019-04-11

<150> US 62/811,513

<151> 2019-02-27

<160> 57

<170> PatentIn 版本 3.5

<210> 1

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<400> 1

Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn

1 5

<210> 2

<211> 18

<212> PRT

<213> 智人

<400> 2

Lys Thr Tyr Tyr Arg Phe Lys Trp Tyr Ser Asp Tyr Ala Val Ser Val

1 5 10 15

Lys Gly

<210> 3

<211> 14

<212> PRT

<213> 智人

<400> 3

Glu Ser Thr Thr Tyr Asp Leu Leu Ala Gly Pro Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 4

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<400> 4

Lys Ser Ser Gln Thr Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Lys Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<400> 5

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> 智人

<400> 6

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Phe Thr

1 5

<210> 7

<211> 23

<212> PRT

<213> 智人

<400> 7

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys

20

<210> 8

<211> 15

<212> PRT

<213> 智人

<400> 8

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Asn Leu Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 9

<211> 32

<212> PRT

<213> 智人

<400> 9

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 1 5 10 15
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 10

<211> 10

<212> PRT

<213> 智人

<400> 10

Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 1 5 10

<210> 11

<211> 30

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1) .. (1)

<223> Xaa 是 Gln 或 Glu

<400> 11

Xaa Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser
 20 25 30

<210> 12

<211> 14

<212> PRT

<213> 智人

<400> 12

Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly
 1 5 10

<210> 13

<211> 32

<212> PRT

<213> 智人

<400> 13

Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Gln

1	5	10	15
Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val Phe Tyr Cys Thr Arg			
20	25	30	
<210> 14			
<211> 11			
<212> PRT			
<213> 智人			
<400> 14			
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
1	5	10	
<210> 15			
<211> 30			
<212> PRT			
<213> 智人			
<400> 15			
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln			
1	5	10	15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser			
20	25	30	
<210> 16			
<211> 30			
<212> PRT			
<213> 智人			
<400> 16			
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln			
1	5	10	15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser			
20	25	30	
<210> 17			
<211> 126			
<212> PRT			
<213> 智人			
<400> 17			
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln			
1	5	10	15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn			
20	25	30	
Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu			
35	40	45	

Trp Leu Gly Lys Thr Tyr Tyr Arg Phe Lys Trp Tyr Ser Asp Tyr Ala
 50 55 60
 Val Ser Val Lys Gly Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
 65 70 75 80
 Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
 85 90 95
 Phe Tyr Cys Thr Arg Glu Ser Thr Thr Tyr Asp Leu Leu Ala Gly Pro
 100 105 110
 Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 18

<211> 126

<212> PRT

<213> 智人

<400> 18

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30
 Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Leu Gly Lys Thr Tyr Tyr Arg Phe Lys Trp Tyr Ser Asp Tyr Ala
 50 55 60
 Val Ser Val Lys Gly Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
 65 70 75 80
 Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
 85 90 95
 Phe Tyr Cys Thr Arg Glu Ser Thr Thr Tyr Asp Leu Leu Ala Gly Pro
 100 105 110
 Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 19

<211> 113

<212> PRT

<213> 智人

<400> 19

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Val Leu Tyr Ser

<400> 23

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 24

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<400> 24

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 25

<211> 10

<212> PRT

<213> 智人

<400> 25

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 26

<211> 23

<212> PRT

<213> 智人

<400> 26

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys

20

<210> 27

<211> 15

<212> PRT

<213> 智人

<400> 27

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 28

<211> 32

<212> PRT

<213> 智人

<400> 28

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
 20 25 30
 <210> 29
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 29
 Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 1 5
 <210> 30
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 30
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Asn
 20 25 30
 <210> 31
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 31
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
 1 5 10
 <210> 32
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 32
 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
 1 5 10 15
 Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Lys
 20 25 30
 <210> 33
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 33

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 34

<211> 122

<212> PRT

<213> 智人

<400> 34

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Phe

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Lys Asp Lys Ile Leu Trp Phe Gly Glu Pro Val Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 35

<211> 107

<212> PRT

<213> 智人

<400> 35

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro

	85		90		95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys					
	100		105		
<210>	36				
<211>	5				
<212>	PRT				
<213>	人工序列				
<220>					
<223>	合成构建体				
<400>	36				
Ser Tyr Asn Met His					
1	5				
<210>	37				
<211>	17				
<212>	PRT				
<213>	人工序列				
<220>					
<223>	合成构建体				
<400>	37				
Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys					
1	5		10		15
Gly					
<210>	38				
<211>	12				
<212>	PRT				
<213>	人工序列				
<220>					
<223>	合成构建体				
<400>	38				
Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val					
1	5		10		
<210>	39				
<211>	10				
<212>	PRT				
<213>	人工序列				
<220>					
<223>	合成构建体				
<400>	39				
Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile His					

1	5	10
<210> 40		
<211> 7		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成构建体		
<400> 40		
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser		
1	5	
<210> 41		
<211> 9		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成构建体		
<400> 41		
Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro Pro Thr		
1	5	
<210> 42		
<211> 23		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成构建体		
<400> 42		
Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly		
1	5	10 15
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys		
	20	
<210> 43		
<211> 15		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成构建体		
<400> 43		
Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr		
1	5	10 15

<210> 44

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 44

Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 45

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 45

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 46

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 46

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr

20 25 30

<210> 47

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 47

Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly

1	5	10
<210> 48		
<211> 32		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成构建体		
<400> 48		
Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln		
1	5	10
Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg		
20	25	30
<210> 49		
<211> 10		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成构建体		
<400> 49		
Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser		
1	5	10
<210> 50		
<211> 120		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成构建体		
<400> 50		
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala		
1	5	10
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr		
20	25	30
Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile		
35	40	45
Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe		
50	55	60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr		
65	70	75
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys		

				85					90					95			
Ala	Arg	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Asp	Trp	Tyr	Phe	Asn	Val	Trp	Gly		
				100				105					110				
Ala	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser										
				115				120									

<210> 51

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 51

Gln	Ile	Val	Leu	Ser	Gln	Ser	Pro	Ala	Ile	Leu	Ser	Ala	Ser	Pro	Gly		
1				5				10					15				
Glu	Lys	Val	Thr	Met	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Ile		
			20				25					30					
His	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Ser	Ser	Pro	Lys	Pro	Trp	Ile	Tyr		
		35				40					45						
Ala	Thr	Ser	Asn	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Val	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser		
		50				55					60						
Gly	Ser	Gly	Thr	Ser	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu		
65				70				75					80				
Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Trp	Thr	Ser	Asn	Pro	Pro	Thr		
				85				90					95				
Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys								
			100					105									

<210> 52

<211> 244

<212> PRT

<213> 智人

<400> 52

Met	Arg	Trp	Cys	Leu	Leu	Leu	Ile	Trp	Ala	Gln	Gly	Leu	Arg	Gln	Ala		
1			5					10					15				
Pro	Leu	Ala	Ser	Gly	Met	Met	Thr	Gly	Thr	Ile	Glu	Thr	Thr	Gly	Asn		
			20					25				30					
Ile	Ser	Ala	Glu	Lys	Gly	Gly	Ser	Ile	Ile	Leu	Gln	Cys	His	Leu	Ser		
		35					40					45					
Ser	Thr	Thr	Ala	Gln	Val	Thr	Gln	Val	Asn	Trp	Glu	Gln	Gln	Asp	Gln		
		50					55				60						

Leu	Leu	Ala	Ile	Cys	Asn	Ala	Asp	Leu	Gly	Trp	His	Ile	Ser	Pro	Ser
65					70				75					80	
Phe	Lys	Asp	Arg	Val	Ala	Pro	Gly	Pro	Gly	Leu	Gly	Leu	Thr	Leu	Gln
				85					90					95	
Ser	Leu	Thr	Val	Asn	Asp	Thr	Gly	Glu	Tyr	Phe	Cys	Ile	Tyr	His	Thr
			100					105					110		
Tyr	Pro	Asp	Gly	Thr	Tyr	Thr	Gly	Arg	Ile	Phe	Leu	Glu	Val	Leu	Glu
		115					120					125			
Ser	Ser	Val	Ala	Glu	His	Gly	Ala	Arg	Phe	Gln	Ile	Pro	Leu	Leu	Gly
		130				135				140					
Ala	Met	Ala	Ala	Thr	Leu	Val	Val	Ile	Cys	Thr	Ala	Val	Ile	Val	Val
145					150				155					160	
Val	Ala	Leu	Thr	Arg	Lys	Lys	Lys	Ala	Leu	Arg	Ile	His	Ser	Val	Glu
				165					170					175	
Gly	Asp	Leu	Arg	Arg	Lys	Ser	Ala	Gly	Gln	Glu	Glu	Trp	Ser	Pro	Ser
			180					185					190		
Ala	Pro	Ser	Pro	Pro	Gly	Ser	Cys	Val	Gln	Ala	Glu	Ala	Ala	Pro	Ala
		195					200					205			
Gly	Leu	Cys	Gly	Glu	Gln	Arg	Gly	Glu	Asp	Cys	Ala	Glu	Leu	His	Asp
		210				215				220					
Tyr	Phe	Asn	Val	Leu	Ser	Tyr	Arg	Ser	Leu	Gly	Asn	Cys	Ser	Phe	Phe
225					230					235				240	
Thr	Glu	Thr	Gly												
<210>	53														
<211>	223														
<212>	PRT														
<213>	智人														
<400>	53														
Met	Met	Thr	Gly	Thr	Ile	Glu	Thr	Thr	Gly	Asn	Ile	Ser	Ala	Glu	Lys
1				5					10					15	
Gly	Gly	Ser	Ile	Ile	Leu	Gln	Cys	His	Leu	Ser	Ser	Thr	Thr	Ala	Gln
			20					25					30		
Val	Thr	Gln	Val	Asn	Trp	Glu	Gln	Gln	Asp	Gln	Leu	Leu	Ala	Ile	Cys
		35					40					45			
Asn	Ala	Asp	Leu	Gly	Trp	His	Ile	Ser	Pro	Ser	Phe	Lys	Asp	Arg	Val
		50				55					60				
Ala	Pro	Gly	Pro	Gly	Leu	Gly	Leu	Thr	Leu	Gln	Ser	Leu	Thr	Val	Asn
65					70				75					80	
Asp	Thr	Gly	Glu	Tyr	Phe	Cys	Ile	Tyr	His	Thr	Tyr	Pro	Asp	Gly	Thr

	85		90		95
Tyr Thr Gly Arg Ile Phe Leu Glu Val Leu Glu Ser Ser Val Ala Glu					
100		105		110	
His Gly Ala Arg Phe Gln Ile Pro Leu Leu Gly Ala Met Ala Ala Thr					
115		120		125	
Leu Val Val Ile Cys Thr Ala Val Ile Val Val Val Ala Leu Thr Arg					
130		135		140	
Lys Lys Lys Ala Leu Arg Ile His Ser Val Glu Gly Asp Leu Arg Arg					
145		150		155	160
Lys Ser Ala Gly Gln Glu Glu Trp Ser Pro Ser Ala Pro Ser Pro Pro					
	165		170		175
Gly Ser Cys Val Gln Ala Glu Ala Ala Pro Ala Gly Leu Cys Gly Glu					
	180		185		190
Gln Arg Gly Glu Asp Cys Ala Glu Leu His Asp Tyr Phe Asn Val Leu					
	195		200		205
Ser Tyr Arg Ser Leu Gly Asn Cys Ser Phe Phe Thr Glu Thr Gly					
210		215		220	

<210> 54

<211> 3594

<212> DNA

<213> 智人

<400> 54

gtctatcagc gatttcatct tcaggcctgg actacaccac tcaccctccc agtgtgcttg 60
 agaaacaaac tgcaccact gaactccgca gctagcatcc aaatcagccc ttgagatttg 120
 aggcccttgga gactcagatc ctgaacaaga gagaacaaaa tctctacttt gatggaactt 180
 ccattctgtg gggaagagac tgacaataag caattaaata aataagaact cagcagtagg 240
 ccttgccctca gatccaaggt cactcgggaag aggccatgtc taccctcaat gacactcatg 300
 gaggaatgc tgagagaagc attcagatgc atgacacaag gtaagactgc caaaaatctt 360
 gttcttgctc tcctcatttt gttatttggt ttatttttag gagttttgag agcaaaatga 420
 caacaccag aaattcagta aatgggactt tcccggcaga gccaatgaaa ggccctattg 480
 ctatgcaatc tgggtccaaaa ccactcttca ggaggatgtc ttcactggtg ggccccacgc 540
 aaagcttctt catgagggaa tctaagactt tgggggctgt ccagattatg aatgggctct 600
 tccacattgc cctggggggt cttctgatga tcccagcagg gatctatgca cccatctgtg 660
 tgactgtgtg gtaccctctc tggggaggca ttatgtatat tatttccgga tcaactctgg 720
 cagcaacgga gaaaaactcc aggaagtgtt tgggtcaaagg aaaaatgata atgaattcat 780
 tgagcctctt tgctgccatt tctggaatga ttctttcaat catggacata cttaatatata 840
 aaatttccca ttttttaaaa atggagagtc tgaattttat tagagctcac acaccatata 900
 ttaacatata caactgtgaa ccagctaata cctctgagaa aaactcccca tctacccaat 960
 actgttacag catacaatct ctgttcttgg gcattttgtc agtgatgctg atctttgcct 1020

```

tcttccagga acttghtaata gctggcatcg ttgagaatga atggaaaaga acgtgctcca 1080
gacccaaatc taacatagtt ctctgtcag cagaagaaaa aaaagaacag actattgaaa 1140
taaaagaaga agtgggtggg ctaactgaaa catcttccca accaaagaat gaagaagaca 1200
ttgaaattat tccaatccaa gaagaggaag aagaagaaac agagacgaac tttccagaac 1260
ctccccaaga tcaggaatcc tcaccaatag aaaatgacag ctctccttaa gtgatttctt 1320
ctgttttctg tttccttttt taaacattag tgttcatagc ttccaagaga catgctgact 1380
ttcatttctt gaggtactct gcacatacgc accacatctc tatctggcct ttgcatggag 1440
tgaccatagc tccttctctc ttacattgaa tgtagagaat gtagccattg tagcagcttg 1500
tgttgtcacg cttcttcttt tgagcaactt tcttacactg aagaaaggca gaatgagtgc 1560
ttcagaatgt gatttcctac taacctgttc cttggatagg ctttttagta tagtattttt 1620
ttttgtcatt ttctccatca acaaccaggg agactgcacc tgatggaaaa gatatatgac 1680
tgcttcatga cattcctaaa ctatcttttt ttatttccac atctacgttt ttggtggagt 1740
cccttttgca tcattgtttt aaggatgata aaaaaaata acaactaggg acaatacaga 1800
accattcca tttatctttc tacagggtcg acattgtggc acattcttag agttaccaca 1860
ccccatgagg gaagctctaa atagccaaca cccatctgtt ttttgtaaaa acagcatagc 1920
ttatacatgg acatgtctct gccttaactt ttcctaactc ccactctagg ctattgtttg 1980
catgtctacc tacttttagc cattatgcca gaaaagaaaa aatgaccat agaaaatgcc 2040
accatgaggt gcccaaattt caaataataa ttaacattta gttatattta taatttccag 2100
atgacaaagt atttcatcaa ataacttcat ttgatgttcc atgatcaaga aagaatccct 2160
atctctattt tacaagtaat tcaaagaggc caaataactt gtaaacaaga aaaggtaact 2220
tgtcaacagt cataactagt aattatgaga gccttgtttc ataaccaggc cttcttactc 2280
aaatcctgtg atgtttgaaa taaccaaatt gtctctccaa tgtctgcata aactgtgaga 2340
gccaagtcaa cagcttttat caagaattta ctctctgacc agcaataaac aagcactgag 2400
agacacagag agccagattc agattttacc catggggata aaaagactca gactttcacc 2460
acatttgga aactacttgc atcataaata tataataact ggtagtttat atgaagcaga 2520
cactaagtgc tatagacact ctgagaatat cactctgga aacaatgtaa ttaaatgcc 2580
gaatctgagt caacagctgc cctacttttc aattcagata tactagtacc ttacctagaa 2640
ataatgttaa cctagggtga agtcactata atctgtagtc tattatttgg gcatttgcta 2700
catgatgagt gctgccagat tgtggcaggc aaagagacaa tgtaatttgc actccctatg 2760
atatttctac atttttagcg accactagtg gaagacattc cccaaaatta gaaaaaagg 2820
agatagaaga tttctgtcta tgtaaagttc tcaaaatttg ttctaaatta ataaaactat 2880
ctttgtgttc ttttctgcaa cagatgattc caacatgggt gtttgtctat tcttctttac 2940
tcttgaaaca ttagaccatg ggaggtcttt acagccttga gttgatattt atacaacca 3000
aatctaggtt tgaacggtga ggtgtcaggc catcaaatat tcatgtctat atagtcttac 3060
acaggttctc aaaaaaaatg ttcatgggat aggtcattga taatggattc cttattctga 3120
gaactccaga cgactgaaat atatgagaga aggaaaagga catagtagga gcaggcctga 3180
gaaaaaaatg aaagtcagaa atctttaaaa aaatacaaga tcttatttct atcttatttt 3240
ttctcctctt ctgaaatata tatgaggatt cctctccaaa cccatggttt ctctaagaat 3300
tttgagtcat ttgtatgacc tcaaaataatt agtttttagct gacctcacat aactccttat 3360

```

aataggagac atctttaatg tctgctatta aagaaggatg aaaattccta tgaccttctc 3420
 cccgattatc cctttggcaa tatagagtca aataataaca ttgaccaata gtaaacaatgc 3480
 tttgccaaga agtagaagat atattctcta gccttagttt ttcctcccaa tttgcatttt 3540
 tgtaaaaata atgttgtatc cacaaggaa ataaacttta aaaaccaag tgca 3594

<210> 55

<211> 297

<212> PRT

<213> 智人

<400> 55

Met	Thr	Thr	Pro	Arg	Asn	Ser	Val	Asn	Gly	Thr	Phe	Pro	Ala	Glu	Pro
1				5					10					15	
Met	Lys	Gly	Pro	Ile	Ala	Met	Gln	Ser	Gly	Pro	Lys	Pro	Leu	Phe	Arg
			20					25					30		
Arg	Met	Ser	Ser	Leu	Val	Gly	Pro	Thr	Gln	Ser	Phe	Phe	Met	Arg	Glu
			35					40					45		
Ser	Lys	Thr	Leu	Gly	Ala	Val	Gln	Ile	Met	Asn	Gly	Leu	Phe	His	Ile
			50					55				60			
Ala	Leu	Gly	Gly	Leu	Leu	Met	Ile	Pro	Ala	Gly	Ile	Tyr	Ala	Pro	Ile
65						70				75				80	
Cys	Val	Thr	Val	Trp	Tyr	Pro	Leu	Trp	Gly	Gly	Ile	Met	Tyr	Ile	Ile
				85					90					95	
Ser	Gly	Ser	Leu	Leu	Ala	Ala	Thr	Glu	Lys	Asn	Ser	Arg	Lys	Cys	Leu
			100					105					110		
Val	Lys	Gly	Lys	Met	Ile	Met	Asn	Ser	Leu	Ser	Leu	Phe	Ala	Ala	Ile
			115					120				125			
Ser	Gly	Met	Ile	Leu	Ser	Ile	Met	Asp	Ile	Leu	Asn	Ile	Lys	Ile	Ser
			130					135				140			
His	Phe	Leu	Lys	Met	Glu	Ser	Leu	Asn	Phe	Ile	Arg	Ala	His	Thr	Pro
145					150					155				160	
Tyr	Ile	Asn	Ile	Tyr	Asn	Cys	Glu	Pro	Ala	Asn	Pro	Ser	Glu	Lys	Asn
					165					170				175	
Ser	Pro	Ser	Thr	Gln	Tyr	Cys	Tyr	Ser	Ile	Gln	Ser	Leu	Phe	Leu	Gly
			180					185				190			
Ile	Leu	Ser	Val	Met	Leu	Ile	Phe	Ala	Phe	Phe	Gln	Glu	Leu	Val	Ile
			195					200				205			
Ala	Gly	Ile	Val	Glu	Asn	Glu	Trp	Lys	Arg	Thr	Cys	Ser	Arg	Pro	Lys
			210					215				220			
Ser	Asn	Ile	Val	Leu	Leu	Ser	Ala	Glu	Glu	Lys	Lys	Glu	Gln	Thr	Ile
225					230					235				240	

Glu Ile Lys Glu Glu Val Val Gly Leu Thr Glu Thr Ser Ser Gln Pro
245 250 255
Lys Asn Glu Glu Asp Ile Glu Ile Ile Pro Ile Gln Glu Glu Glu
260 265 270
Glu Glu Thr Glu Thr Asn Phe Pro Glu Pro Pro Gln Asp Gln Glu Ser
275 280 285
Ser Pro Ile Glu Asn Asp Ser Ser Pro
290 295

<210> 56

<211> 5620

<212> DNA

<213> 智人

<400> 56

```

gcagtttcag aaccagcca gcctctctct tgctgcctag cctcctgccg gcctcatctt 60
cgcccagcca accccgcctg gagccctatg gccaaactgc agttcagccc ggtgtccggg 120
gacaaaccct gctgccggt ctctaggaga gcccaactct gtcttggcgt cagtatcctg 180
gtcctgatcc tcgtcgtggt gctcgcggtg gtcgtccga ggtggcgcca gcagtggagc 240
ggtccgggca ccaccaagcg ctttcccgag accgtcctgg cgcgatgcgt caagtacact 300
gaaattcatc ctgagatgag acatgtagac tgccaaagt tatgggatgc tttcaagggt 360
gcatttatct caaaacatcc ttgcaacatt actgaagaag actatcagcc actaatgaag 420
ttgggaactc agaccgtacc ttgcaacaag attcttcttt ggagcagaat aaaagatctg 480
gcccattcagt tcacacaggt ccagcgggac atgttcaccc tggaggacac gctgctaggc 540
taccttgctg atgacctcac atggtgtggt gaattcaaca cttccaaaat aaactatcaa 600
tcttgcccag actggagaaa ggactgcagc aacaaccctg tttcagtatt ctgaaaacg 660
gtttcccgca ggtttgaga agctgcctgt gatgtgtgct atgtgatgct caatggatcc 720
cgcagtaaaa tctttgacaa aaacagcact tttgggagt tggaagtcca taatttgcaa 780
ccagagaagg ttcagacact agaggcctgg gtgatacatg gtggaagaga agattccaga 840
gacttatgcc aggatccac cataaaagag ctggaatcga ttataagcaa aaggaatatt 900
caattttcct gcaagaatat ctacagacct gacaagtttc ttcagtgtgt gaaaaatcct 960
gaggattcat cttgcacatc tgagatctga gccagtcgt gtggttgttt tagctccttg 1020
actccttggt gtttatgtca tcatacatga ctcagcatac ctgctggtgc agagctgaag 1080
attttgagg gtcctccaca ataaggtcaa tgccagagac ggaagccttt tccccaaag 1140
tcttaaaata acttatatca tcagcatacc tttattgtga tctatcaata gtcaagaaaa 1200
attattgtat aagattagaa tgaaaattgt atgttaagtt acttcacttt aattctcatg 1260
tgatcctttt atgttattta tatattggtg acatcctttc tattgaaaaa tcaccacacc 1320
aaacctctct tattagaaca ggcaagtga gaaaagtga tgctcaagtt tttcagaaag 1380
cattacatct ccaaatgaat gaccttggt catgatgtat tttgtaccc ttcctacaga 1440
tagtcaaacc ataaacttca tggatcatgg tcatgttggt gaaaattatt ctgtaggata 1500
taagctaccc acgtacttgg tgctttaccc caacccttc aacagtgtg tgaggttggt 1560

```

```

attatttcat tttttagatg agaaaatggg agctcagaga ggttatatat ttaagttggt 1620
gcaaaagtaa ttgcaagttt tgccaccgaa aggaatggca aaaccacaat tatttttgaa 1680
ccaacctaata aatttaccgt aagtcctaca tttagtatca agctagagac tgaatttgaa 1740
ctcaactctg tccaactcca aaattcatgt gctttttcct tctaggcctt tcataccaa 1800
ctaatagtag tttatattct ctccaacaa atgcatattg gattaaattg actagaatgg 1860
aatctggaat atagttcttc tggatggctc caaacacat gtttttcttc ccccgcttc 1920
ctcctcctct tcatgctcag tgttttatat atgtagtata cagttaaaat atacctgttg 1980
ctgggtactgg cagcttatat tttctctctt tttcatgga ttaaccttgc ttgagggttc 2040
taacaattgt attacttttt caaagaacta agcttttagct tcattgattt ttttctattt 2100
aattgggttt tgctcttctc ttttagcattg gaaacataga aatgctttct gatttctttg 2160
ggtagattta cgtattcagc ttcttgagat ggaagtttag atcactgate cttcagcttg 2220
ttttcttttt tgtatacata gatttttaga cgatatattt tcccttgagt tctgcttttag 2280
ctgcagctct tatgttttga tatgcctctc tttattatcc ttcagttaaa aatatctttc 2340
aattcattgt tatataaaaa tatgtgccta gtttttaaca tctggagatt ttctagtttt 2400
gaaaaaaaaca taagccaggc atggtggctc acacctgtat ccccgagcact ttgggaggcc 2460
gagacgggag gatcgctga gctcaggagt ttttacacca gcctgggaat aacagtgaga 2520
cattatctcc aaaaaaatta cctgggtatg gtgttggtga cctgtagtcc cagctactct 2580
ggagactgag gtgggaggat tgtttgagct tgggagggtg aggctgcagg gagctgtgat 2640
cacaccactg cactctggcc tgagtgcagc attgagaccc tgtctcaata aaagcaaaaa 2700
taaagaaaat aaaccatatg tgttgaacaa aggattaata aattaatttg agactccttc 2760
agggaatgac cacaatttat tgaaaatagc ctaaagtgtg gagtcaggca tttctggatt 2820
catattttga catcatgctg tcatcttgaa caaatgcct aacctttctg aacttcaact 2880
tccttgccac tcaaataagg attacaaaac taaaatgtg gtaagtacta aagacgacag 2940
caaaaattga gtccagcaca gagcttccta aataagcaag cactcaacag agttggttcc 3000
tttcttcctc cctgcttga caatccagtt tcccacagga gcctttgtag ctgtagccac 3060
catggtcagt ccagggtatc ttcactagcc cttctcccc tggcagacat cttgtggga 3120
gttttagtct ggctcgacat gaggatgggg gtttgggacc agttctgagt gagaatcaga 3180
cttgcccaa gttgccatta gctccccctg cagaatgtct tcagaatcgg ggcccgtca 3240
gtctcctggg tgacctgtg ttttctctt aagatccttt ccactttggt tgctgctttc 3300
gggactcatc gagtccttgc tcaacaggat acccttgaa gtggctgcct gggccacatc 3360
cccttccaaa caagaaatca aaatattaga aatcaatttt tgaaatttcc cctaggaaga 3420
ctcatttgag tgttcaagtt cagagccagt ggagacctta ggggagggtg gtcacaagga 3480
ttttgcacag tgcttttagag ggtcccaggg agccacagag gtggtgaggg gctgggtgct 3540
cttttctccg tgcatgacct tgttgtteta tcttcattac cacaatgcct catctctacc 3600
tcctttcccc ctgtagttcc aacgtgggta tctttgcat ctctggcccc aaggactttc 3660
tgacctacat gtataaatac cccctcaca tatatattac ttttctata agtgacttct 3720
ctactggatt actggttget catacacctc atattttact cgtaaacta ctactcctg 3780
tctgcctact ccattctcat ttgctgtaga aaattctctt accatcccaa ctttcacca 3840
ccatcatgct tacccaaagg ctgtgggaat gacctgggc ctaatgcccc ttttctaaat 3900

```

tcctaaggct caccattttc ctattgtaat ggttcttgac cttataatgt ttgaggcacc 3960
 ttttcaaata tagtcctttg atttcagact gaatacttga aaggacacac acacacatac 4020
 gtaagtgcac atgactgcac acacccacac acacacacgt gcctgtatac agtcatatga 4080
 tacatacaca aacacacgca cacaagcctg catacatcat atgccaacag tggggatatg 4140
 ttctgagaaa tgcatcatta gatgattttg tcattgtgtg aacatcatag agtgtactta 4200
 cactaaccta gatgggtctaa cctactacac acccaggcta catgggtatca cctattcctc 4260
 ctaggctaca agcctgtaca gcgtgtgtct gtactaaatg ctgtgggcaa ttttaacctg 4320
 atggtaaagt tttgtgtatc taaacatatc taaacataga aaaggtacag taaacatgca 4380
 gtattataat cttatgagac cgtcatcata tatgtgggtcc actgtttggg ccatcattgg 4440
 ctgaaaagtg gttatgcgac acatgactgt atatatactt tctgtttaca acaacagtgt 4500
 ctctcaatcc acagtaattg cagcatccag taggtcttac tttagccctg agtcaccatt 4560
 tgtgtcaacg tgtttagtgc catgtccacg tctctcatgt aactggcaga gctatcaaat 4620
 attttggcaa aacacattgt ttctttggct ttgccttggg aactttctgt gccttttcta 4680
 gctcttgttt ggaagaagct caacccatgt ctgcacactg tgatacaagg gggacagcat 4740
 cgacatcgac ttacttcttg gtgccttatt cctccttaga acaattccta aatctgtaac 4800
 ttaagtttct caggaagatt ccatactgca cagaaaactg cttttgtggg tttttaaaag 4860
 gcaagttgtt atatgtgctg gatagttttt aagtatgaca taaaaattgt ataaagtaaa 4920
 atattaaaaat acacctagaa tactgtataa ctttaagtca ttttatcaac acattgctaa 4980
 tccagatatt ttcccgagcgt ttttctttga ataacagagc aattaattta cttttactat 5040
 gaagagtcac cattttagta tgtattttta gcaatccacc aagaactcag taggcagctg 5100
 agaggtgctg ccagagagaag tgggtattag cttggcctta gctcaccac acaaagcaca 5160
 acaggctttg aactattccc taacggggca ttattcttt ttttttttt tttttgggag 5220
 acggagtctc gctgtcgccc aggctagagt gcagtggcgc gatctcggct cactgcaggc 5280
 tccacccccct ggggttcacg ccattctcct gcctcagcct cccaagtagc tgggactgca 5340
 ggcgccccgc atctcgccc gctaattttt tgtattttta gtagagacgg ggtttcaccg 5400
 tgttagccag gatagggcat ttattcttga acttgattca gagaggcaca cattaccatt 5460
 ctctaatacag aatgcaagta gcgcaaggcg gtggaaacta tggaattcgg aggcaggtga 5520
 tgcatgtggc gagtttatta acatctgtga ctctctagtt tgaaatttat ttgtaacaga 5580
 caaaaatgaa ttaaacaac aataaaagta taataaagaa 5620

<210> 57

<211> 300

<212> PRT

<213> 智人

<400> 57

Met Ala Asn Cys Glu Phe Ser Pro Val Ser Gly Asp Lys Pro Cys Cys

1 5 10 15

Arg Leu Ser Arg Arg Ala Gln Leu Cys Leu Gly Val Ser Ile Leu Val

20 25 30

Leu Ile Leu Val Val Val Leu Ala Val Val Val Pro Arg Trp Arg Gln

35					40					45						
Gln	Trp	Ser	Gly	Pro	Gly	Thr	Thr	Lys	Arg	Phe	Pro	Glu	Thr	Val	Leu	
50					55					60						
Ala	Arg	Cys	Val	Lys	Tyr	Thr	Glu	Ile	His	Pro	Glu	Met	Arg	His	Val	
65					70					75					80	
Asp	Cys	Gln	Ser	Val	Trp	Asp	Ala	Phe	Lys	Gly	Ala	Phe	Ile	Ser	Lys	
85					90					95						
His	Pro	Cys	Asn	Ile	Thr	Glu	Glu	Asp	Tyr	Gln	Pro	Leu	Met	Lys	Leu	
100					105					110						
Gly	Thr	Gln	Thr	Val	Pro	Cys	Asn	Lys	Ile	Leu	Leu	Trp	Ser	Arg	Ile	
115					120					125						
Lys	Asp	Leu	Ala	His	Gln	Phe	Thr	Gln	Val	Gln	Arg	Asp	Met	Phe	Thr	
130					135					140						
Leu	Glu	Asp	Thr	Leu	Leu	Gly	Tyr	Leu	Ala	Asp	Asp	Leu	Thr	Trp	Cys	
145					150					155					160	
Gly	Glu	Phe	Asn	Thr	Ser	Lys	Ile	Asn	Tyr	Gln	Ser	Cys	Pro	Asp	Trp	
165					170					175						
Arg	Lys	Asp	Cys	Ser	Asn	Asn	Pro	Val	Ser	Val	Phe	Trp	Lys	Thr	Val	
180					185					190						
Ser	Arg	Arg	Phe	Ala	Glu	Ala	Ala	Cys	Asp	Val	Val	His	Val	Met	Leu	
195					200					205						
Asn	Gly	Ser	Arg	Ser	Lys	Ile	Phe	Asp	Lys	Asn	Ser	Thr	Phe	Gly	Ser	
210					215					220						
Val	Glu	Val	His	Asn	Leu	Gln	Pro	Glu	Lys	Val	Gln	Thr	Leu	Glu	Ala	
225					230					235					240	
Trp	Val	Ile	His	Gly	Gly	Arg	Glu	Asp	Ser	Arg	Asp	Leu	Cys	Gln	Asp	
245					250					255						
Pro	Thr	Ile	Lys	Glu	Leu	Glu	Ser	Ile	Ile	Ser	Lys	Arg	Asn	Ile	Gln	
260					265					270						
Phe	Ser	Cys	Lys	Asn	Ile	Tyr	Arg	Pro	Asp	Lys	Phe	Leu	Gln	Cys	Val	
275					280					285						
Lys	Asn	Pro	Glu	Asp	Ser	Ser	Cys	Thr	Ser	Glu	Ile					
290					295					300						

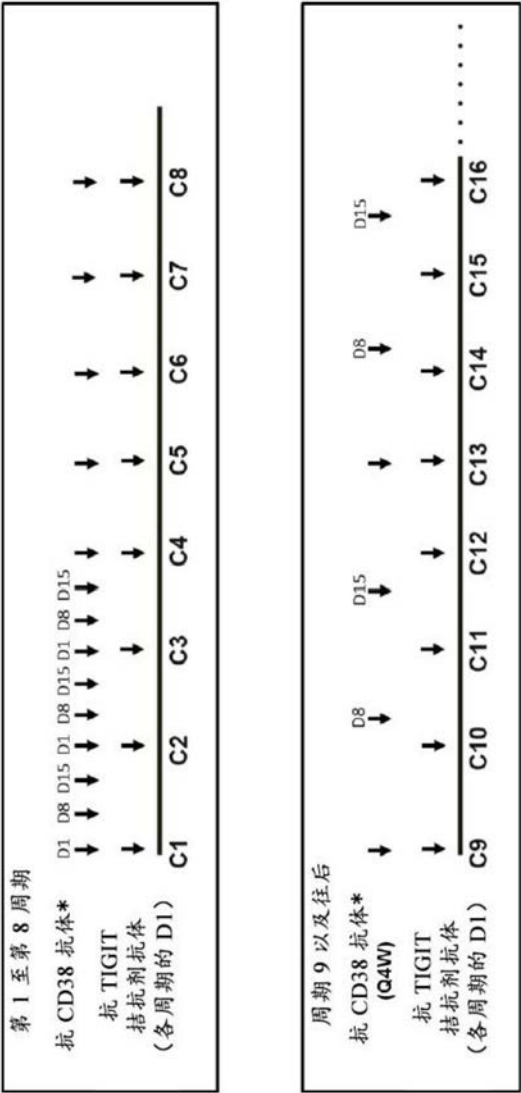


图1