

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7418322号
(P7418322)

(45)発行日 令和6年1月19日(2024.1.19)

(24)登録日 令和6年1月11日(2024.1.11)

(51)国際特許分類

A 6 1 K 39/395 (2006.01)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)

F I

A 6 1 K 39/395
A 6 1 K 39/395
A 6 1 P 35/00

T

N

Z N A

請求項の数 32 (全79頁)

(21)出願番号 特願2020-505912(P2020-505912)
(86)(22)出願日 平成30年8月8日(2018.8.8)
(65)公表番号 特表2020-530002(P2020-530002
A)
(43)公表日 令和2年10月15日(2020.10.15)
(86)国際出願番号 PCT/EP2018/071462
(87)国際公開番号 WO2019/030260
(87)国際公開日 平成31年2月14日(2019.2.14)
審査請求日 令和3年8月5日(2021.8.5)
(31)優先権主張番号 62/542,489
(32)優先日 平成29年8月8日(2017.8.8)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
前置審査

(73)特許権者 514099673
エフ・ホフマン - ラ・ロシュ・アクチエ
ンゲゼルシャフト
スイス国 シーエイチ - 4 0 7 0 バーゼ
ル グレンツアッハーシュトラーセ 1 2 4
(73)特許権者 513322707
ナノストリング テクノロジーズ, イン
コーポレイティド
アメリカ合衆国, ワシントン 9 8 1 0
9, シアトル, フェアビュー アベニュー
ノース 5 3 0
(74)代理人 110002077
園田・小林弁理士法人
(72)発明者 エスター・ガード, ミケル ザール
スイス国 8 7 0 2 ツオリコン, ベル
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 D L B C L 患者サブグループのオビヌツズマブ治療

(57)【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

ヒト化 I I 型抗 C D 2 0 抗体を含む、オビヌツズマブを用いた治療に応答する患者におけるびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (D L B C L) の治療のための医薬であって、前記抗体が、

(a) 配列番号 1 に示されるか又は配列番号 5 に含まれる重鎖可変領域 (アミノ酸残基 1 から 1 1 9) と、配列番号 2 に示されるか又は配列番号 6 に含まれる軽鎖可変領域 (アミノ酸残基 1 から 1 1 5) ; 又は

(b) 配列番号 3 又は配列番号 7 と少なくとも 9 0 % 同一である核酸配列によりコードされる重鎖可変領域と、配列番号 4 又は配列番号 8 と少なくとも 9 0 % 同一である核酸配列によりコードされる軽鎖可変領域

を含み、

前記抗体が、オビヌツズマブの機能的等価物であり、かつリツキシマブと比較して抗体依存性細胞性細胞傷害 (A D C C) の増大を引き起こすことができ、リツキシマブと比較して抗体依存性細胞食作用 (A D C P) の増大を引き起こすことができ、及び / 又はリツキシマブと比較して F c R I I I 受容体に対する親和性が上昇しており、

前記抗体が、リツキシマブを用いた治療と比較して改善された臨床成果に到達し、

前記患者が、

(i) C D 5 8 に遺伝子変異 (複数可) を有する及び / 又は l o g 2 (n R P K M) 5 . 2 に相当する C D 5 8 の低発現を有する患者 ; 及び / 又は

(i i) 線形予測子スコア (LPS) 725 により定義される胚中心B細胞様 (GCB) DLBLCL である DLBLCL の起始細胞 (COO) サブタイプ (強 GCB - DLBLCL) を有する患者であって、LPS が、遺伝子 TNFRSF13B、LIMD1、IRF4、CREB3L2、PIM2、CYB5R2、RAB7L1、及び CCDC50 と ; MM E、SERPINA9、ASB13、MAML3、ITPKB、MYBL1、及び S1PR2 のうちの一又は複数を含む一組の遺伝子の発現に基づく、患者である、医薬。

【請求項 2】

前記患者が、

(i v) 遺伝子 MYC に 1 又は複数の変異を有する患者；及び / 又は

10

(v) BCL2 転座 DLBLCL 患者及び / 又は腫瘍細胞の 50% が BCL2 を発現する高 BCL2 発現を有する DLBLCL 患者

である、請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 3】

前記臨床成果が無増悪生存期間 (PFS)、全生存期間 (OS) 及び / 又は無再発生存期間 (EFS) である、請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 4】

前記患者が：

(i) 請求項 1 (i) に定義される患者

である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の医薬。

20

【請求項 5】

前記患者が：

(i) 請求項 1 (i i) に定義される患者；及び

(ii) 請求項 2 (v) に定義される患者

である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 6】

前記患者が：

(i) 請求項 1 (i i) に定義される患者

である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 7】

強 GCB DLBLCL を有する前記患者が、線形予測子スコア (LPS) 725 をもたらす、遺伝子 TNFRSF13B、LIMD1、IRF4、CREB3L2、PIM2、CYB5R2、RAB7L1、及び CCDC50 と ; MM E、SERPINA9、ASB13、MAML3、ITPKB、MYBL1、及び S1PR2 のうちの一又は複数又はすべてを含む一組の遺伝子が加重発現した腫瘍を持つ患者である、請求項 5 (i) に記載の医薬。

30

【請求項 8】

前記一組の遺伝子が、遺伝子 R3HDM1、WDR55、ISY1、UBXN4、及び TRIM56 のうちの一又は複数又はすべてをさらに含む、請求項 7 に記載の医薬。

【請求項 9】

請求項 7 に記載の前記一又は複数の遺伝子の発現が、請求項 8 に記載の一又は複数又はすべての遺伝子の発現に対し正規化される、請求項 7 又は 8 に記載の医薬。

40

【請求項 10】

前記 LPS が、以下の式 (式 I) :

$$LPS(X) = \sum_j a_j X_j,$$

[式中、 X_j は遺伝子 j の遺伝子発現であり、 a_j は遺伝子 j の係数である]

に従って計算された前記遺伝子の発現の加重和である、請求項 1 から 9 のいずれか一項に

50

記載の医薬。

【請求項 1 1】

前記遺伝子の発現が、NanoString 研究専用リンパ腫サブタイピングテスト (LST) (NanoString Technologies, Inc., Seattle, WA, USA) により決定される、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 1 2】

前記抗体が、糖改変された Fc 領域を含む、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 1 3】

前記抗体が、前記糖改変された Fc 領域に付着した非フコシル化オリゴ糖の増加した割合を有する、請求項 1 2 に記載の医薬。 10

【請求項 1 4】

前記抗体が、前記糖改変された Fc 領域に付着した二分非フコシル化オリゴ糖の増加した割合を有する、請求項 1 2 又は 1 3 に記載の医薬。

【請求項 1 5】

前記抗体が、非糖改変抗体より及び / 又はリツキシマブより有意に高いレベルの、ヒト Fc RIII受容体への結合を有する、請求項 1 から 1 4 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 1 6】

前記抗体が、非糖改変抗体より及び / 又はリツキシマブより有意に高いレベルの、ヒト Fc RIII受容体への結合を有する、請求項 1 2 に記載の医薬。 20

【請求項 1 7】

前記抗体が、非糖改変抗体より及び / 又はリツキシマブより有意に高いレベルの ADC C 活性を有する、請求項 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 1 8】

前記抗体が、非糖改変抗体より及び / 又はリツキシマブより有意に高いレベルの ADC C 活性を有する、請求項 1 2 に記載の医薬。

【請求項 1 9】

前記抗体が、オビヌツズマブ (GazyvaTM / GazyvaroTM ; GA101) である、請求項 1 から 1 8 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 2 0】

さらに一又は複数の他の細胞傷害性剤若しくは化学療法剤又はそのような薬剤の効果を増強する電離放射線が投与される、請求項 1 から 1 9 のいずれか一項に記載の医薬。 30

【請求項 2 1】

前記抗体が、CHOP 化学療法と組み合わせて投与される、請求項 1 から 2 0 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 2 2】

前記抗体が、薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物に含まれている、請求項 1 から 2 1 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 2 3】

リツキシマブを用いた治療と比較して改善された臨床成果に到達することによりオビヌツズマブを用いた治療に応答する DLBCL 患者 (DLBCL を有する / DLBCL に罹患した患者) を同定するための方法であって、 40

患者が請求項 1 に記載の (i) または (ii) の少なくとも 1 つに記載される患者である場合に、前記患者が、リツキシマブを用いた治療と比較して改善された臨床成果に到達するようにオビヌツズマブを用いた治療に応答する DLBCL 患者であると同定される、方法。

【請求項 2 4】

患者から単離された試料を用いることにより、患者が請求項 1 に記載の (i) または (ii) の少なくとも 1 つに記載される患者であると決定される、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 5】

10

20

30

40

50

リツキシマブを用いた治療と比較して改善された臨床成果が達成されるようにオビヌツズマブを用いて治療することのできるD L B C Lの形態を患者において決定するための方法であって、

患者が請求項1に記載の(i)または(ii)の少なくとも1つに記載される患者である場合に、D L B C Lの形態が、リツキシマブを用いた治療と比較して改善された臨床成果が達成されるようにオビヌツズマブを用いて治療することのできるD L B C Lの形態であると決定される、方法。

【請求項26】

患者から単離された試料を用いることにより、患者が請求項1に記載の(i)または(ii)の少なくとも1つに記載される患者であると決定される、請求項25に記載の方法。

10

【請求項27】

(i)前記患者が請求項1から11のいずれか一項に記載の患者であるかどうかが決定されているか、(ii)前記患者が請求項23又は24に記載の方法に従って同定されているか、又は(iii)D L B C Lの形態が請求項25又は26に記載の方法に従って前記患者において決定されている、請求項1から22のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項28】

患者から単離された試料を用いることにより、(i)において、前記患者が請求項1から11のいずれか一項に記載の患者であるかどうかが決定されている、請求項27に記載の医薬。

【請求項29】

前記治療が、(i)治療される患者が請求項1から11のいずれか一項に記載の患者であるかどうかを決定するための工程、(ii)請求項23又は24に記載の方法に従ってD L B C L患者を同定するための工程、又は(iii)D L B C Lの形態を、請求項25又は26に記載の方法に従って患者において決定するための工程を含む方法によって決定又は同定された患者に対して行われる、請求項1から22、27、及び28のいずれか一項に記載の医薬。

20

【請求項30】

(i)が、患者から単離された試料を用いることにより、治療される患者が請求項1から11のいずれか一項に記載の患者であるかどうかを決定するための工程である、請求項29に記載の医薬。

30

【請求項31】

前記試料が腫瘍試料である、請求項24又は26に記載の方法。

【請求項32】

前記試料が腫瘍試料である、請求項28又は30に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、バイオマーカーによって定義された特定のD L B C L患者及び新規D L B C L患者のサブグループそれぞれの治療における使用のためのオビヌツズマブ(又はその機能的等価物)に関する。本発明はさらに、そのような治療を必要とする患者においてオビヌツズマブ(又はその機能的等価物)を用いてD L B C Lを治療するための方法に関し、前記患者は特定のバイオマーカー定義D L B C L患者であるか又は新規のバイオマーカー定義D L B C L患者のサブグループに属する。本発明はさらに、特定のバイオマーカー定義D L B C L患者/新規のD L B C L患者サブグループにおけるD L B C Lの治療のための薬学的組成物の調製のためのオビヌツズマブ(又はその機能的等価物)の使用に関する。本発明はさらに、特定のD L B C L患者/新規D L B C L患者のサブグループを同定するための方法と、D L B C Lの新規形態及び特定のD L B C L患者/新規のD L B C L患者サブグループそれぞれを診断するための方法とに関する。

40

【背景技術】

【0002】

50

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)は、最も多い種類の侵襲性の非ホジキンリンパ腫(NHL)である。抗CD20モノクローナル抗体(mAb)リツキシマブ(R)と、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、及びプレドニゾン(CHOP)とを用いる免疫化学療法は、進行期疾患を呈する治療歴のない患者のための標準治療である(Coiffier, N. Engl. J. Med. 346, 2002, 235-242; Tilly, Ann. Oncol. 26, 2015, v116-v125 (suppl 5); NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Hodgkin's Lymphomas, Version 3. 2016; www.NCCN.orgも参照)。研究により、76%の完全寛解及び不確定完全寛解(CR/CRu)率(GELEN试験)(Coiffier、上掲)、及び77%の治療成功2年生存率が示された(Habermann, J. Clin. Oncol. 24, 2006, 3121-3127)。DLBCLの第1選択(1L)治療は、多くの患者にとって治癒的である(Maurer, J. Clin. Oncol. 32, 2014, 1066-1073)が、20-40%の、寛解に到達できない又は再発する患者の成果を向上させる必要がまだあり、また救援療法による成果は依然として芳しくない(Sehn, Blood 125, 2015, 22-32)。

【0003】

オビヌツズマブ(GazyvantTM/GazyvaroTM GA101; G)は、Rより大きな直接的な細胞死誘導と抗体依存性細胞媒介性細胞傷害及び食作用とを有する糖改変されたタイプIIの抗CD20 mAbである(Herter, Mol. Cancer Ther. 12, 2013, 2031-2042; Mossner, Blood 115, 2010, 4393-4402; EPO-B1 2380910; 国際公開2005/04489号; Illidge, Expert Opin. Biol. Ther. 12(5), 2012, 543-5も参照されたい)。慢性リンパ性白血病(CLL)及び共存条件(CLL1)、又は濾胞性リンパ腫(FL; GALLIUM)を有する治療歴のない患者の第3相試験では、GはRより有効であることが証明された(Goede, N. Engl. J. Med. 370, 2014, 1101-1110; Marcus, N. Engl. J. Med. (2017年5月受理:印刷中)。より小規模な試験において、G単剤療法及びG-CHOPは、DLBCLを含む侵襲性形態の非ホジキンリンパ腫(NHL)に有望であることが実証された(Morschhauser, J. Clin. Oncol. 31, 2013, 2912-2919; Zelenetz, Blood 122, 2013, 1820)。また、Owen(Expert Opin. Biol. Ther. 12(3), 2012, 343-51)が、リンパ増殖性疾患の治療のためのオビヌツズマブの使用について考察している。多施設、非盲検、無作為化臨床第3相試験(GOYA; 詳細については下記を参照)により、治療歴のないDLBCL患者において、G-CHOPとR-CHOPの有効性及び安全性を比較した。しかしながら、GOYAでは、GOYAにおいて最初に治療されることが意図された1L DLBCL患者のグループ全体に関し、治療歴のないDLBCL(1L DLBCL)ではG-CHOPはR-CHOPに対して臨床成果(例えば無増悪生存期間(PFS))を改善しなかった。

【0004】

Scott(Blood 123(8), 2014, 1214-7; JCO 33(26), 2015, 2848-57; Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book 2015, 35:e458-66)及びその他(Nowakowski, Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book 2015, 35:e449-57)は、NanoString Lymph2Cxアッセイを用いることにより、DLBCLの起始細胞(COO)サブタイプの遺伝子発現に基づく決定を実施した(Scott 2014及び2015、上掲)。特に、Scott(2014及び2015、上掲)は、DLBCL、胚中心B細胞様DLBCL(GCB DLBCL)、活性化B細胞様DLBCL(ABC DLBCL)及び未分類DLBCLのCOOサブタイプを、20の遺伝子の遺伝子発現アッセイ及び~<1900、~1900-~2450及び~>2450の線形予測子スコア(LPS)のそれぞれに基づいて割り付けた(Scott 2014、上掲、図1参照)。Scott(2014及び2015、上掲)は、これらDLBCLのCOOサブタイプに対するR-CHOPの治療効果も評価した。

【0005】

Punnoose(Blood 126, 2015, 3971; http://www.bloodjournal.org/content/126/23/3971も参照)には、ベバシズマブ+R-CHOP(NCT 00486759)を評価したMAIN、第II相試験に基づいて、治療歴のないDLBCL患者のABC及びGCB COOサブタイプ内部でのBCL2及びMYCタンパク質発現の保有率及び

10

20

30

40

50

予後値が記載されている。

【 0 0 0 6 】

Challa-Malladi (Cancer Cell 20, 2011, 728-40)により、2 - ミクログロブリソとCD58の遺伝的不活性化の組み合わせが、DLBCLにおける免疫認識から頻繁に逃れることを明らかにすることが開示されている。

【 0 0 0 7 】

しかしながら、DLBCLの治療における成功歴（例えば、特定のR - CHOPにおける、Rによる進歩による）にも関わらず、一部のDLBCL患者（NCCN clinical practice guidelines in oncology; non-Hodgkin's lymphoma, v 2.2015参照）には、改善された治療（Sehn（上掲）参照）に関して、依然として満たされない高い医学的ニーズがある。

10

【発明の概要】

【 0 0 0 8 】

したがって、本発明の基礎となる技術的問題は、一部の患者において、改善されたDLBCLの治療を提供することである。

【 0 0 0 9 】

前記技術的問題に対する解決法がここに提供され、特許請求項の範囲において特徴づけられる。

【 0 0 1 0 】

本発明の文脈において、驚くべきことに、すべてのDLBCL患者の中で、一部の患者が、特にリツキシマブを用いた（特に化学療法と組み合わせて、具体的にはCHOP化学療法と組み合わせて）治療と比較して、改善された臨床成果により、オビヌツズマブを用いた（特に化学療法と組み合わせて、具体的にはCHOP化学療法と組み合わせて）治療に応答することが分かった。また、本発明の文脈において、驚くべきことに、特にリツキシマブを用いた（特に化学療法と組み合わせて、具体的にはCHOP化学療法と組み合わせて）治療と比較して、改善された臨床成果により、オビヌツズマブを用いた（特に化学療法と組み合わせて、具体的にはCHOP化学療法と組み合わせて）治療に応答するDLBCL患者のサブグループを同定／決定できることが分かった。また、本発明の文脈において、驚くべきことに、特にリツキシマブを用いた（特に化学療法と組み合わせて、具体的にはCHOP化学療法と組み合わせて）治療と比較して、改善された臨床成果により、オビヌツズマブを用いた（特に化学療法と組み合わせて、具体的にはCHOP化学療法と組み合わせて）治療に応答するDLBCL患者が存在することが分かった。このような特定のDLBCL患者及びDLBCL患者のサブグループそれぞれが、実際に定義可能であること（ここでは「ここに定義される患者」とも呼ばれる）が、本発明の主な要旨である。このような患者がバイオマーカーによって定義できることが本発明のさらなる要旨である（ここではそれぞれ「予測バイオマーカー」及び「予測バイオマーカー定義患者」とも呼ばれる）。

20

【 0 0 1 1 】

特に、GOYAの探索的分析に基づき、本発明の文脈において、GCB DLBCL患者のサブセット（複数可）（例えば新規の分子濾胞性リンパ腫（FL）-様GCB DLBCL患者のサブグループ）及び／又はCD58の変異及び／又はCD58の低発現を有するDLBCL患者では、オビヌツズマブがリツキシマブより優れていること（各々CHOP化学療法と組み合わせた場合）が実証された。それを実施例により示す。一部の患者について、特にここに定義される患者について、Rを上回るオビヌツズマブの有用性が同定されたことは初めてであった。

30

【 0 0 1 2 】

例えば、本発明の文脈において、R（例えばR - CHOP）を用いた治療を上回るG（例えばG - CHOP）を用いた治療の恩恵を享受する、以下のバイオマーカー定義DLBCL患者が同定／決定された。

40

- ・ BCL2転座患者（例えば、図4参照）；

50

- ・ BCL2タンパク質発現陽性患者（例えば、図5参照）；
- ・ BCL2タンパク質発現陽性であるBCL2転座患者（例えば、図6参照）；
- ・ GCB DLBLCL患者のサブセット（複数可）これらは、例えば：
 - 線形予測子スコア（LPS）のカットオフによる、サブグループ「強GCB」患者へのGCB患者のサブグループ（COO）分類（LPS < カットオフである患者；例えばLPS ~ 1900の一般的GCB DLBLCLカットオフと比較して）（例えば、図7、10及び12参照）；
 - 高BCL2遺伝子発現を有するGCB患者；
 - BCL2タンパク質発現陽性であるGCB患者；
 - BCL2転座を有するGCB患者；
 - BCL2タンパク質発現陽性である、BCL2転座を有するGCB患者（例えば、図8参照）

として同定することができる；

- ・ CD58変異患者及び／又はCD58の低発現を有する患者（例えば、図9参照）。

【0013】

さらに詳細には、GOYAの探索的分析に基づき、本発明の文脈において、連続変数としてLPSを評価することにより、G（特にG-CHOP）からR（特にR-CHOP）を上回る恩恵を享受するGCB患者のサブグループが同定された。それを実施例に示す。さらに詳細には、遺伝子発現（GE）アレイプロファイル（LPSより測定）の加重発現が、GOYAにおいてGCB患者に見られるR治療（例えばR-CHOP）を上回るG治療（例えばG-CHOP）の成果とリンクしていることが観察された。

【0014】

これに基づき、R治療を上回るG治療の恩恵を有する患者の強GCB DLBLCLサブグループを定義する新規のLPSカットオフを決定することができた。このような新規のカットオフは、GCB DLBLCL (~ < 1900) に通常割り付けられるLPSカットオフを実質的に下回る。例えば、749の新規LPSカットオフが、多変量シミュレーション分析（図10参照）において決定された。この実施例に従って、749のLPSを有する患者と定義された「強GCB患者」は、GOYAにおいて、25% (233 / 933) の評価可能なDLBCL患者及び43% (233 / 540) の評価可能なGCB患者に相当した。他の一実施例として、725の新規のLPSカットオフが、多変量シミュレーション分析において決定された（図10、12参照）。この実施例によれば、「強GCB」患者は、725のLPSを有する患者としてより厳密に定義される。このような患者は、GOYAにおいて、25% (229 / 933) の評価可能なDLBCL患者及び43% (229 / 540) の評価可能なGCB患者に相当する。結果の卓越した堅牢性と独立したコホート（「ここに定義される患者」）、即ち強GCB DLBLCL患者に対する高い一般化可能性を反映して、725前後のLPSカットオフが示された。このことは、ブートストラップシミュレーションにより示された。

【0015】

G (G-CHOP) を用いて治療された強GCB患者は、例えば、無増悪生存期間（PFS）、無再発生存（EFS）、及び全生存期間（OS）の観点から、R (R-CHOP) を用いて治療された患者より有意に良好な臨床成果をあげた（表4参照）。高レベルの安全性は、どちらの治療レジメンでも同様であった。

【0016】

FoundationOne（登録商標）Heme (FOH) データに対するGESEA法において、強GCB患者はさらに、「弱GCB」患者と呼ばれる他のGCB患者と比較して、FL体細胞突然変異ホールマークに有意に偏っていると特徴づけられた（例えば偽発見率、FDR、3.54e-9）。特に、複数のm7-FLIP遺伝子（BCL2、BCL6、CD70、CDKN2A、CREBBP、EP300、IGH、MEF2B、MYC、MYD88、PCLLO、TNFAIP3、TNFRSF14）におけるBCL2転座及び突然変異／突然変異率は、他のDLBCL患者と比較して、強GCB患者、及び

10

20

30

40

50

/ 又は BCL2 転座及び / 又は高い BCL2 発現を有する DLBCL 患者に高度に偏っていた (FDR < 5 % ; 図 11)。中央病理診断には、強 GCB サブセットにおける形質転換無痛 NHL の証拠はなかった。

【 0017 】

つまり、DLBCL、特に GCB-DLBCL の、臨床的及び分子的に特徴的なサブタイプ、なかでも「強 GCB」と呼ばれるサブタイプが同定された。同定されたサブタイプは、de novo DLBCL を表す。これらは、FL の分子的特徴、例えば FL に典型的な突然変異を呈する (Morin, Nature 476 (7360), 2011, 298-303 参照) が、臨床的には FL とは異なる。G (例えば G - CHOP) を用いた治療は、(GCB) DLBCL 患者 (「ここに定義される患者」) 、特に 1L (GCB) DLBCL のこれら新規サブセットにおいて、R (例えば R - CHOP) を用いた治療を上回る実質的な臨床的有用性を付与する。

10

【 0018 】

したがって、本発明は、オビヌツズマブに、特にさらに有利には R よりオビヌツズマブに、有利に応答する (GCB) DLBCL 患者 (「ここに定義される患者」) のサブセット (複数可) を同定 / 決定 / 診断するための手段及び方法を提供する。この同定 / 決定 / 診断は、複数の方法によって、例えば、BCL2 転座及び / 又は BCL2 タンパク質の過剰発現があるかどうか、CD58 に遺伝子変異 (複数可) があるかどうか、及び / 又は CD58 発現の低下があるかどうかを決定することにより、又は、遺伝子発現プロファイリング / 加重遺伝子発現の決定により (例えば NanoString COO アッセイを用いることによる) 、LPS の新規カットオフ (本明細書の他の部分に記載される) を用いて、実施することができる。

20

【 0019 】

さらに詳細には、本発明は、リツキシマブを用いた治療 (特に化学療法と組み合わせて、具体的には CHOP 化学療法と組み合わせて) と比較して改善された臨床成果に到達することにより、オビヌツズマブを用いた治療 (特に化学療法と組み合わせて、具体的には CHOP 化学療法と組み合わせて) に応答する DLBCL 患者 (DLBCL を有する / DLBCL に罹患した患者) を同定するための方法に関する。前記方法は、患者がここに定義される患者であるかどうかを (例えば患者の (腫瘍) 試料を用いることにより) 決定すること (決定する工程) を含む。

30

【 0020 】

本発明はさらに、リツキシマブを用いた治療 (特に化学療法と組み合わせて、具体的には CHOP 化学療法と組み合わせて) と比較して改善された臨床成果があがるように、オビヌツズマブを用いて (特に化学療法と組み合わせて、具体的には CHOP 化学療法と組み合わせて) 治療することができる DLBCL の形態を患者において診断するための方法に関する。前記方法は、患者がここに定義される患者であるかどうかを (例えば患者の (腫瘍) 試料を用いることにより) 決定すること (決定する工程) を含む。前記方法は (さらに) 、患者がここに定義される患者である場合に前記 DLBCL の形態を診断すること (診断する工程) を含む。

30

【 0021 】

本発明は、オビヌツズマブ、又はその機能的等価物による、ここに定義される患者の医療行為 / 治療にも関する。原則的には、ここに使用される用語「オビヌツズマブ」は、その機能的等価物も包含する (さらなる説明 / 定義については以下を参照) 。

40

【 0022 】

一態様において、本発明は、ここに定義される患者の DLBCL の治療における使用的ためのオビヌツズマブに関する。

【 0023 】

このような使用の文脈では、例えば、(i) (例えば患者の (腫瘍) 試料を用いることにより) 治療される患者がここに定義される患者であるかどうかが決定されていること、(ii) 治療される患者が、本発明の同定するための方法により同定されていること、又

50

は(i i i) D L B C L の形態が、本発明の診断するための方法により、治療される患者において診断されていることが想定される。

【 0 0 2 4 】

別の態様では、本発明は、ここに定義される患者の D L B C L の治療における使用のためのオビヌツズマブに関し、例えば、前記治療が、(i) 治療される(D L B C L) 患者がここに定義される患者であるかどうかを決定する(例えば患者の(腫瘍) 試料を用いることにより) 工程、(i i) 本発明の同定するための方法により、D L B C L 患者を同定する工程、又は(i i i) 本発明の診断するための方法により、患者において D L B C L の形態を診断する工程を含むことが想定される。

【 0 0 2 5 】

決定 / 同定 / 診断(の工程) の文脈で、(D L B C L) 患者の試料、例えば(D L B C L) 患者の腫瘍試料を用いてもよい。決定は、(D L B C L) 患者の試料、例えば(D L B C L) 患者の腫瘍試料において行うことができる。本発明により用いられる特定の試料の非限定的な一実施例は、腫瘍組織 / 腫瘍生検の試料、さらに詳細にはホルマリン固定パラフィン包埋腫瘍組織 / 腫瘍生検である。このような試料は、例えば、S c o t t (2014 及び 2015 、上掲) に記載されるように調製することができる。他の適切な試料が本明細書の他の部分に記載される。

10

【 0 0 2 6 】

別の態様では、本発明は、治療を必要とする患者の D L B C L を治療するための方法に関し、前記患者はここに定義される患者である。方法は、D L B C L 療法が考慮される患者の試料を取得する工程及び / 又は前記患者がここに定義される患者であるかどうかを決定するために患者の(前記) 試料を試験する工程を含みうる。本発明の治療のための方法が、薬学的有効量のオビヌツズマブを、治療される患者に投与する工程を含むことが想定される。これら工程、特に試験する工程の文脈では、(D L B C L) 患者の(腫瘍) 試料を用いることができる。試験は、(D L B C L) 患者の(腫瘍) 試料において行うことができる。用いられる「試料」に関する上記及び他の部分の記載は、ここでも準用される。

20

【 0 0 2 7 】

これら工程の文脈で、特に試験する工程の文脈で(又は同工程以外で) 、本発明による同定又は診断するための方法も用いることができる。

【 0 0 2 8 】

30

別の態様では、本発明は、ここに定義される患者の D L B C L の治療のための薬学的組成物の調製のためのオビヌツズマブの使用に関する。前記治療は、治療される(D L B C L) 患者がここに定義される患者であるかどうかの本発明による決定 / 同定 / 診断の工程を含みうる。決定 / 同定 / 診断の工程の文脈で、(D L B C L) 患者の試料、例えば(D L B C L) 患者の腫瘍試料を用いることができる。決定は、(D L B C L) 患者の試料、例えば(D L B C L) 患者の腫瘍試料において行うことができる。用いられる「試料」に関する本明細書の他の部分の記載は、ここでも準用される。同様に、使用及び治療に関する上記記載は、ここでも準用される。

【 0 0 2 9 】

40

本発明により治療される患者(「ここに定義される患者」) は、リツキシマブを用いた治療(特に化学療法と組み合わせて、具体的には C H O P 化学療法と組み合わせて) と比較して改善された臨床成果に到達することにより、オビヌツズマブを用いた治療(特に化学療法と組み合わせて、具体的には C H O P 化学療法と組み合わせて) に応答する患者、特に D L B C L を有する / D L B C L に罹患した患者である。

【 0 0 3 0 】

本発明の一態様 / 実施態様(態様 / 実施態様 A) において、ここに定義される患者(オビヌツズマブを用いて治療される) は、予測バイオマーカー定義患者である。

【 0 0 3 1 】

バイオマーカーは、ここに定義される患者、即ちリツキシマブを用いた治療(特に化学療法と組み合わせて、具体的には C H O P 化学療法と組み合わせて) より有利に、オビヌ

50

ツズマブを用いた治療（特に化学療法と組み合わせて、具体的にはC H O P 化学療法と組み合わせて）に応答する患者を同定するために使用することができる場合（任意選択的に一又は複数の他の（予測）バイオマーカーと組み合わせて）、本発明により「予測的」である。さらに詳細には、バイオマーカーは、治療効果（即ちR治療と比較した場合のG治療）がバイオマーカー定義（サブグループの）患者間で異なる場合、予測的である。このような文脈においては、予測バイオマーカー（複数可）が本明細書の他の部分で定義されるバイオマーカー（複数可）であることが好ましい。本発明の文脈で評価される予測バイオマーカーの特定の実施例は、C D 5 8（例えばその内部での遺伝子変異（複数可）及び／又はその低発現）、B C L 2（例えばその転座及び／又は高発現）及び遺伝子T N F R S F 1 3 B、L I M D 1、I R F 4、C R E B 3 L 2、P I M 2、C Y B 5 R 2、R A B 7 L 1、及びC C D C 5 0；並びにM M E、S E R P I N A 9、A S B 1 3、M A M L 3、I T P K B、M Y B L 1、及びS 1 P R 2のうちの一又は複数（好ましくはすべて）（例えば、～1900を実質的に下回るL P S をもたらすその加重発現）である。このような文脈では、以下の開示、特に態様／実施態様BからG（下記）の文脈での開示にも言及する。

【0032】

本発明の一態様／実施態様（態様／実施態様B）では、ここに定義される患者（オビヌツズマブを用いて治療される）は、分子濾胞性リンパ腫（F L）様胚中心B細胞（G C B）D L B C L を有する／同G C B D L B C L に罹患した患者である。

【0033】

この文脈での「分子」は、分子レベルで、患者がF L 患者に似ていることを意味する（Morin（上掲）参照）。しかしながら、臨床レベルでは／臨床的には、患者がF L 患者に似ていないことが想定される。

【0034】

本発明によれば、この態様／実施態様による分子F L 様G C B D L B C L は、好ましくは、本発明による強G C B D L B C L 及び／又はB C L 2 転座及び／又はB C L 2 の高発現を有する患者におけるD L B C L を特徴とする（以下の態様／実施態様D及びE参照）。

【0035】

本発明による分子F L 様G C B D L B C L に罹患した患者はまた、B C L 2、B C L 6、C D 7 0、C D K N 2 A、C R E B B P、E P 3 0 0、I G H、M E F 2 B、M Y C、M Y D 8 8、P C L O、T N F A I P 3 及びT N F R S F 1 4 からなる群より選択される遺伝子のうちの一又は（好ましくは）複数に一又は（好ましくは）複数の変異を有する患者として特徴づけることができる。やや好ましくないが、本発明による分子F L 様G C B D L B C L に罹患した患者はまた、B C L 2、C R E B B P、E P 3 0 0、E Z H 2、M E F 2 B、P C L O、及びT N F R S F 1 4 からなる群より選択される遺伝子のうちの一又は（好ましくは）複数に一又は（好ましくは）複数の変異を有するか、C R E B B P、E P 3 0 0、E Z H 2、M E F 2 B 及びT N F R S F 1 4 からなる群より選択される遺伝子のうちの一又は（好ましくは）複数に一又は（好ましくは）複数の変異を有するか、又はE Z H 2、M E F 2 B 及びT N F R S F 1 4 からなる群より選択される遺伝子のうちの一又は（好ましくは）複数に一又は（好ましくは）複数の変異を有する患者として特徴づけることができる。

【0036】

この点で当てはまる変異の、特定の、しかし非限定的な一実施例は、B C L 2 変異、特にB C L 2 転座である（詳細については以下参照）。

【0037】

変異（複数可）は、例えば、以下の実施例に基づいて同定することができる。例えば、Foundation Medicine社の次世代シーケンシングアッセイ、FoundationOne（登録商標）Hemeを、これに関して使用することができる（販売者のマニュアルに従って）。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 8 】

本発明の一態様 / 実施態様（態様 / 実施態様 C ）では、ここに定義される患者（オビヌツズマブを用いて治療される）は、C D 5 8 における一又は複数の遺伝子変異及び / 又は C D 5 8 の低発現を有する患者である。

【 0 0 3 9 】

C D 5 8 (Challa-Malladi (上掲) も参照) は、腫瘍細胞の免疫認識に関与することが知られており、腫瘍細胞に発現する。C D 5 8 は、エフェクター C T L 及び N K 細胞上の C D 2 に結合する（それにより免疫エフェクター細胞の活性化シグナルを提供する）。C D 5 8 における遺伝子異常の存在は、C D 5 8 の表面発現の欠失又は異常に関連付けられる（例えば免疫組織化学 (I H C) により検出可能）。D L B C L の症例の 6 7 % は、G C B 及び A B C C O O サブグループにおいて同じ割合で；異常な C D 5 8 タンパク質発現を示す。

10

【 0 0 4 0 】

C D 5 8 をコードするヌクレオチド配列及び C D 5 8 、特にホモサピエンス (ヒト) C D 5 8 のアミノ酸配列は、当技術分野で周知である。それらは、例えば、Uniform Resource Locator (URL) https://www.ncbi.nlm.nih.gov/search/?term=Homo+sapiens+CD58&utm_expid=.fAeHyO5JTBGxnObh2WlrCA.0&utm_referrer=https%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2Fsearch%2F%3Fterm%3DHomo%2Bsapiens%2BCD58 に従ってダウンロードすることができる。C D 5 8 、特にホモサピエンス (ヒト) C D 5 8 をコードするヌクレオチド配列は、例えば、N C B I 受入番号 : X M _ 0 1 7 0 0 2 8 6 9 . 2 (変異体 X 1) ; N R _ 0 2 6 6 6 5 . 1 (変異体 3) ; N M _ 0 0 1 7 7 9 . 2 (変異体 1) ; N M _ 0 0 1 1 4 4 8 2 2 . 1 (変異体 2) により入手可能である。C D 5 8 、特にホモサピエンス (ヒト) C D 5 8 のアミノ酸配列は、例えば、N C B I 受入番号 : X P _ 0 1 6 8 5 8 3 5 8 . 1 (アイソフォーム X 1) ; N P _ 0 0 1 1 3 8 2 9 4 . 1 (アイソフォーム 2) ; N P _ 0 0 1 7 7 0 . 1 (アイソフォーム 1) により入手可能である。ホモサピエンス (ヒト) C D 5 8 をコードするヌクレオチド配列の一例は、配列番号 1 1 に示される。ホモサピエンス (ヒト) C D 5 8 のアミノ酸配列の一例は、配列番号 1 2 に示される。

20

【 0 0 4 1 】

原則的には、本発明の文脈における「発現」は、遺伝子発現、即ち (一次) m R N A の出現 (転写レベル) 、及びタンパク質発現、即ちタンパク質の出現 (翻訳レベル) の両方を意味すると想定される。

30

【 0 0 4 2 】

(一次) m R N A の出現は、例えば、in situハイブリダイゼーション (I S H) 技術、例えば蛍光 I S H (F I S H) により測定 / 検出することができる。それぞれの手段及び方法は、当技術分野で既知であり、例えば、Z h a n g に記載されている (Chin. J. Cancer. Res. 23 (2), 2011, 160 - 4; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3587538/> も参照)。

【 0 0 4 3 】

(一次) m R N A の遺伝子発現 / 出現、特に C D 5 8 遺伝子の発現 / (一次) C D 5 8 m R N A の出現はまた、T r u S e q (登録商標) R N A 配列を用いることにより (販売者のマニュアルに従って (I l l u m i n a (登録商標) , I n c .)) 評価することができる。

40

【 0 0 4 4 】

タンパク質の出現は、例えば、I H C により測定 / 検出することができる。それぞれの手段及び方法は、当技術分野で既知であり、例えば、P u n n o o s e に記載されている (上掲 . ; <http://www.bloodjournal.org/content/126/23/3971> も参照)。

【 0 0 4 5 】

タンパク質発現 / タンパク質、特に C D 5 8 タンパク質発現の出現は、Challa-Malladi (上掲) に記載されるように測定 / 検出することもできる。

50

【 0 0 4 6 】

一般に、C D 5 8 発現及びC D 5 8 変異を評価するための手段及び方法は、当技術分野で既知である（例えば、Challa-Malladi（上掲）参照）。さらに、当業者であれば、所与のC D 5 8 発現が、本発明による「低」かどうか、又は本発明によるC D 5 8 変異（複数可）が存在するかどうかを容易に評価することができる。さらに、当業者であれば、それと比較して所与のC D 5 8 発現が本発明により「より低い」と考慮されるか、又はそれと比較して本発明によるC D 5 8 の変異（複数可）が存在すると考慮される、適切なコントロールを容易に選択することができる。このような文脈では、当業者は、例えば、Challa-Malladi（上掲）を援用することもできる。

【 0 0 4 7 】

本発明の文脈において、「C D 5 8 の低発現」とは、特に適切なコントロールと比較して、C D 5 8 が実質的により低いレベルで発現されることを意味する。一般に、本発明による「C D 5 8 の低発現」は、C D 5 8 発現が、本発明による応答者（即ちリツキシマブを用いた治療（特に化学療法と組み合わせて、具体的にはC H O P 化学療法と組み合わせて）と比較して改善された臨床成果に到達することにより、オビヌツズマブを用いた治療（特に化学療法と組み合わせて、具体的にはC H O P 化学療法と組み合わせて）に応答する患者；「ここに定義される患者」）におけるC D 5 8 発現と同じくらい低い（例えば±10%以下、±7.5%以下、±5%以下、±3%以下、±2%以下、±1%以下、又は場合によっては±0%）、及び／又は本発明による非応答者（即ちリツキシマブを用いた治療（特に化学療法と組み合わせて、具体的にはC H O P 化学療法と組み合わせて）と比較して改善された臨床成果に到達しないことにより、オビヌツズマブを用いた治療（特に化学療法と組み合わせて、具体的にはC H O P 化学療法と組み合わせて）に応答する患者；非「ここに定義される患者」）におけるC D 5 8 の発現より低いことを意味する。当業者であれば、この点においてC D 5 8 発現が「低い」ときを評価し、適切なコントロールを適用することができる。例えばこの点におけるコントロールは、共通のD L B C L 集団、さらに詳細には、本発明により分類される患者のサブグループに属するものとして分類されないD L B C L 患者（非「ここに定義される患者」）である。

【 0 0 4 8 】

「C D 5 8 の低発現」は、コントロール群、例えばそのような上記コントロール群のC D 5 8 発現の中央値より低いC D 5 8 発現としてもよい。例えば、本発明による「C D 5 8 の低発現」及びC D 5 8 発現の「より低いレベル」はそれぞれ、観察されたG O Y A 患者のC D 5 8 発現の中央値より低いC D 5 8 発現でもよい。

【 0 0 4 9 】

C D 5 8 （遺伝子）発現の単位として、正規化されたキロベースミリオン当たりの読み取りである単位1 o g 2 (n R P K M) が使用されてよい。この単位を用いたG O Y A 患者のC D 5 8 発現の中央値は、5 . 3 前後である。したがって、本発明による「C D 5 8 の低発現」及びC D 5 8 発現の「より低いレベル」はそれぞれ、単位1 o g 2 (n R P K M) 5 . 3 (患者（複数可）のコントロール（群）におけるC D 5 8 発現の中央値）に相当する、患者（複数可）のコントロール（群）（上記参照）におけるC D 5 8 発現より低いC D 5 8 発現でありうる。換言すれば、本発明による治療される患者におけるC D 5 8 発現は、5 . 3 の単位1 o g 2 (n R P K M) に相当する、患者（複数可）のコントロール（群）におけるC D 5 8 発現より実質的に低くてよい。即ち、本発明による治療される患者におけるC D 5 8 発現は、単位1 o g 2 (n R P K M) で 5 . 2 、 5 . 1 、 5 . 0 、 4 . 5 、 4 . 0 、 3 . 5 、 3 . 0 、 2 . 5 又は 2 . 0 に相当するC D 5 8 発現でありうる。

【 0 0 5 0 】

上述のように、C D 5 8 は、腫瘍細胞上とB細胞の表面上に発現される。したがって、特定の一態様では、「C D 5 8 の低発現」及びC D 5 8 発現の「より低いレベル」はそれぞれ、本発明によれば、C D 5 8 が腫瘍細胞及び／又はB細胞上に、共通のD L B C L 腫瘍細胞及び／又は共通のD L B C L B 細胞上のC D 5 8 発現より実質的に低いレベルで

10

20

30

40

50

発現されることを意味する。「共通のD L B C L」とは、このような文脈では、例えば、腫瘍細胞及びB細胞それぞれが、本発明による非応答者に、好ましくは、ここに定義される患者として分類されないD L B C L患者に由来する、それぞれD L B C L腫瘍細胞D L B C L B細胞に由来することを意味する。

【0051】

例えば、「C D 5 8 の低発現」及びC D 5 8 発現の（実質的に）「より低いレベル」はそれぞれ、本発明によれば、C D 5 8 が、特に適切なコントロール（例えば共通のD L B C L患者／集団；非「ここに定義される患者」）におけるC D 5 8 発現と比較して、少なくとも10%低い、少なくとも20%低い、少なくとも30%低い、少なくとも40%低い、少なくとも50%低い、少なくとも75%低い、又は少なくとも100%低いレベルで発現されることを意味する。これは、遺伝子発現及びタンパク質発現の両方に当てはまる。10

【0052】

変異、特にC D 5 8 変異は、例えば、Foundation One（登録商標）Heme（FOH）パネルを用いることにより同定することができる（例えば、He, Blood 127（24），2017, 3004-14参照；実施例も参照のこと）。

【0053】

ここに定義される患者に存在しうる（及び検出されうる）C D 5 8 における遺伝子変異の例は、ショートバリエント変異及び／又はコピー数多型である。

【0054】

当業者であれば、本発明によるC D 5 8 発現又はC D 5 8 変異（複数可）を評価／検出するときに（試験試料又はコントロール試料として）使用するべき適切な試料を容易に選択することができる。20

【0055】

C D 5 8 の低発現が存在するかどうかを評価／検出するために本発明の文脈で用いられる（試験試料又はコントロール試料として）試料の特定の例は、（C D 5 8 発現）腫瘍の試料（例えば生検）及び／又は（C D 5 8 発現）B細胞を含む試料（例えば生検）である。

【0056】

C D 5 8 変異（複数可）が存在するかどうかを評価／検出するための本発明の文脈で用いられる（試験試料又はコントロール試料として）試料の特定の例は、DNA試料である。30

【0057】

本発明の一態様／実施態様（態様／実施態様D）において、ここに定義される患者（オビヌツズマブを用いて治療される）は、強G C B D L B C Lを有する／強G C B D L B C Lに罹患した患者である。

【0058】

本発明によれば、強G C B D L B C Lを有する／強G C B D L B C Lに罹患した患者は、遺伝子N F R S F 1 3 B、L I M D 1、I R F 4、C R E B 3 L 2、P I M 2、C Y B 5 R 2、R A B 7 L 1、及びC C D C 5 0（A B C D L B C Lに過剰発現される遺伝子）；並びにM M E、S E R P I N A 9、A S B 1 3、M A M L 3、I T P K B、M Y B L 1、及びS 1 P R 2（G C B D L B C Lに過剰発現される遺伝子）のうちの一又は複数（好ましくはすべて）（を含む一組の遺伝子）の（加重）発現を決定することにより、同定することができる。40

【0059】

さらに詳細には、強G C B D L B C Lを有する／強G C B D L B C Lに罹患した患者は、遺伝子T N F R S F 1 3 B、L I M D 1、I R F 4、C R E B 3 L 2、P I M 2、C Y B 5 R 2、R A B 7 L 1、及びC C D C 5 0；並びにM M E、S E R P I N A 9、A S B 1 3、M A M L 3、I T P K B、M Y B L 1、及びS 1 P R 2のうちの一又は複数、好ましくはすべてと；任意選択的に、遺伝子R 3 H D M 1、W D R 5 5、I S Y 1、U B X N 4、及びT R I M 5 6（ハウスキーピング遺伝子）のうちの一又は複数、好ましくはすべてと（を含む一組の遺伝子）の特定の（加重）発現を有する腫瘍を持つ患者として定義50

されうる。

【0060】

本発明のこの態様 / 実施態様の文脈では、加重遺伝子発現が評価されることが特に想定される。

【0061】

特に、ここに開示される一組の遺伝子の加重発現から得られる線形予測子スコア (L P S) が特定のカットオフを下回る、即ち G C B D L B C L に通常割り付けられる L P S カットオフを実質的に下回る (~ < 1900) とき、G C B D L B C L は「強 G C B D L B C L」とみなされる。同様に、ここに開示される一組の遺伝子の加重発現が、特定のカットオフを下回る L P S 、即ち G C B D L B C L に通常割り付けられる L P S のカットオフを実質的に下回る (~ < 1900) L P S が得られるここに開示される一組の遺伝子の加重発現に相当するとき、G C B D L B C L は「強 G C B D L B C L」とみなされる。本発明によれば、適用可能な、即ち「強 G C B D L B C L」を定義する特定のカットオフ、即ち結果として得られる L P S の例は、(約) 1200、(約) 1141、(約) 1100、(約) 756、(約) 750、(約) 749、(約) 745、(約) 725 又は(約) 699 のカットオフである。好ましいカットオフは、(約) 750、(約) 749 及び(約) 725 である。特に好ましいカットオフは、(約) 750 及び(約) 725 である。

10

【0062】

本発明により、即ち強 G C B D L B C L の決定 / 同定 / 診断に用いられる遺伝子の組は、一又は複数のハウスキーピング遺伝子、例えばハウスキーピング遺伝子 R3HDM1、WDR55、ISY1、UBXN4、及びTRIM56 のうちの一又は複数 (好ましくはすべて) をさらに含む。

20

【0063】

用いられる他の遺伝子のうちの一又は複数の発現は、一又は複数のハウスキーピング遺伝子、例えばここに定義されるハウスキーピング遺伝子の発現に正規化することができる。当業者であれば、これら他の遺伝子のうちの一又は複数の (及び本発明により用いられる遺伝子の組に含まれうる一又は複数の他の遺伝子の) 発現を、一又は複数のハウスキーピング遺伝子に基づいて、例えば上述の一又は複数のハウスキーピング遺伝子に基づいて、容易に正規化することができる。例えば、この点で、(これら) ハウスキーピング遺伝子のうちの少なくとも 1、2、3、4 又は 5 を用いることができる。それぞれの手引きについては、当業者は、例えば、Scott (2014 及び 2015 (上掲)) を参考にすることができる。

30

【0064】

原則的には、上述の遺伝子の組のサブセットのみを含む一組の遺伝子も、本発明により用いることができる。例えば、このようなサブセットは、上述の遺伝子の組全体のうち、少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18 又は 19 を含みうる。しかしながら、評価する遺伝子が多い程好ましい。

40

【0065】

本発明により用いられる遺伝子のこのようなサブセットの例は、遺伝子 TNFRSF13B、LIMD1、IRF4、CREB3L2、PIM2、CYB5R2、RAB7L1、及びCCDC50 のうちの少なくとも 1、2、3、4、5、6 又は 7、遺伝子 MME、SERPINA9、ASB13、MAML3、ITPKB、MYBL1、及びS1PR2 のうちの少なくとも 1、2、3、4、5 又は 6、又はこれら二つの遺伝子サブセットの遺伝子のうちの少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、又は 14 を含む遺伝子のサブセットである。原則的には、遺伝子の数が多い程好ましい。

【0066】

本発明の文脈ではまた、ここに言及された特定の遺伝子の組又は遺伝子のサブセットだ

50

けでなく；一又は複数のさらなる遺伝子（例えば2以上、3以上、4以上、5以上、6以上、7以上、8以上、9以上、10以上、20以上、30以上、40以上、50以上、60以上、70以上、80以上、90以上、100以上、150以上、170以上、又は180以上のさらなる遺伝子）を含む遺伝子の（サブ）セットも本発明により評価することができると思定される。この／これらさらなる遺伝子は、例えば、G C B 及びA B C（及び未分類の）D L B C Lを、それらの（加重）発現に基づいて分離／区別することが知られる（約180の）遺伝子のうちの一又は複数でありうる（特に、Lenz(N. Engl. J. Med. 359(2), 2008, 2313-23参照)及びさらにはGeiss (Nature Biotechnology 26 (3), 2008, 317-25)）。

【0067】

10

例えば、本発明により評価される一組の遺伝子は、特定の遺伝子の組又は上述の遺伝子のサブセットのいずれかの遺伝子（のうちの少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18又は19）、及び、例えば、G C B 及びA B C（及び未分類の）D L B C Lを、それらの（加重）発現に基づいて分離／区別することが知られる（約180の）遺伝子のうちの一又は複数のさらなる遺伝子（例えば2以上、3以上、4以上、5以上、6以上、7以上、8以上、9以上、10以上、20以上、30以上、40以上、50以上、60以上、70以上、80以上、90以上、100以上、150以上、170以上、又は180以上のさらなる遺伝子）を含みうる（Lenz and Geiss（上掲）参照）。

【0068】

20

例えば、一の（又は複数の）他の遺伝子を、遺伝子の上記の組若しくはサブセットのうちの一つ、例えば20、15、8又は7の上記遺伝子を含むパネルのうちの一つに加えることができるか、又は遺伝子の上記の組若しくはサブセットの遺伝子のうちの一（又は複数）、例えば20、15、8又は7の上記遺伝子を含むパネルの遺伝子のうちの一（又は複数）を、一の（又は複数の）他の遺伝子で置き替えることができる。

【0069】

態様／実施態様Dにより用いられる、非限定的であるが好ましい別の遺伝子の例は、BLC2遺伝子である。

【0070】

30

本発明による上述の遺伝子の発現、特に加重発現を決定するために使用できる手段及び方法の一例は、NanoStringにより提供される（NanoString Technologies, Inc., Seattle, WA, USA；Lenz（上掲）及びGeiss（上掲）も参照）。上述の遺伝子の（加重）発現を決定することのできる非限定的な特定の例は、NanoString研究専用LSTアッセイである。別の例は、Truseq（登録商標）RNAツール（Illumina（登録商標），Inc.）である。さらなる例は、Wright（PNAS 100 (17), 2003, 9991-6）に記載されている。Wright（上掲）には、（加重）遺伝子発現分析のための、いずれかの適切なパネルの一般的適用可能性も記載される。

【0071】

40

（加重）発現を決定するために使用することのできる手段及び方法の上記の例によれば、強G C B D L B C Lを有する／強G C B D L B C Lに罹患した患者は、G C B D L B C Lに通常割り付けられるLPSを下回るLPS（~<1900；それぞれのカットオフの例については上記を参照）をもたらす（加重）遺伝子発現を有する腫瘍であって、LPSが、NanoString LSTから、例えばNanoString研究専用LST（NanoString Technologies, Inc., Seattle, WA, USA）から、NanoStringパネルの中の遺伝子の（加重）遺伝子発現として得られる腫瘍（又はそのような（加重）遺伝子発現に相当する（加重）遺伝子発現を有する腫瘍）を持つ患者と定義することもできる。例えば、上記特定の遺伝子は、NanoStringパネルの中にある。

【0072】

50

強G C B D L B C L を有する / 強G C B D L B C L に罹患した患者は、 G C B D L B C L に通常割り付けられる L P S を下回る L P S (~ < 1900 ; それぞれのカットオフの例については上記を参照) を有する / そのような L P S をもたらす (加重) 遺伝子発現を有する腫瘍であって、 L P S が、 (加重) 遺伝子発現プロファイリングにより (例えばここに記載される NanoString L S T を使用することにより) C O O 分類から得られる腫瘍 (又はそのような (加重) 遺伝子発現に相当する (加重) 遺伝子発現を有する腫瘍) を持つ患者と定義することもできる。

【 0 0 7 3 】

原則的には、 C O O 分類 (例えば強G C B D C B C L 、未分類の G C B D C B C L 及び弱G C B D C B C L への) は、遺伝子発現プロファイリング、特に加重遺伝子発現プロファイリング (例えば NanoString L S T を用いるもの (例えば、 NanoString 研究専用 L S T のような) (NanoString Technologies , Inc. , Seattle , WA , USA) に基づいて行うことができる。

10

【 0 0 7 4 】

原則的には、「 L P S 」の意味は、当技術分野で既知であり、本発明の文脈ではそれにしたがって当業者によって理解される。特に、本発明による L P S は連続変数である (遺伝子発現の加重平均 ; 例えば NanoString L S T 内にありうる、ここに言及される遺伝子の) 。

【 0 0 7 5 】

G O Y A において評価される患者の合計値では、 L P S は - 1138 から 4504 の範囲を有する。通常は、上述のように、 L P S は、患者を C O O サブグループ G C B D L B C L 、 A B C D L B C L 、及び未分類 D L B C L へと分類するために使用される (上記及び Scott 2014 及び 2015 (上掲) 参照) 。デフォルトの C O O アルゴリズムは、 G C B 又は A B C である可能性に対する 90 % のカットオフに基づく G C B / A B C 分類を用いるペイジアン手法を使用する (未分類はバッファーとして働く) 。

20

【 0 0 7 6 】

さらに詳細には、本発明による L P S は、遺伝子発現プロファイリングに用いられる遺伝子の発現の加重和であると想定される (例えば、言及された遺伝子の (サブ) セットに含まれる上記遺伝子) 。遺伝子発現の加重和は、以下の式 (式 I) に従って計算することができる :

30

$$LPS(X) = \sum_j a_j X_j,$$

[上記式中、 X は各試料を意味し、 X j は遺伝子 j の遺伝子発現であり、 a j は遺伝子 j の係数である] (さらに W r i g h t 、上掲 ; 特に、「 Gene Expression Data 」及び「 Formulation of the DLBCL Subgroup Predictor 」のセクションを参照 ; 参照によりここに包含される) 。

【 0 0 7 7 】

一般に、当業者であれば、本発明の教示により、遺伝子の発現、特に遺伝子の加重発現を決定することができる。それぞれの手段及び方法は、当技術分野で既知であり、例えば、参考によりここに包含される、 W r i g h t (上掲) 、特に、“ Gene Expression Data ” 及び “ Formulation of the DLBCL Subgroup Predictor ” のセクションに記載されている。 W r i g h t (上掲) は、例えば、加重遺伝子発現アルゴリズムがどのように使用できるか、及び NanoString L S T 他のような遺伝子発現プラットフォーム上でどのように移動させることができるかについても概説している。同等の手引きは Lenz (上掲) にも与えられている。

40

【 0 0 7 8 】

本発明による強 G C B D L B C L 分類の文脈において、及び詳細には上述のように、以下がさらに考慮されうる :

50

多変量 Cox 比例ハザードモデル及び（／又は）エラスティックネット罰則付き回帰（アルファ = 0 . 5）は、バイオマーカー治療効果を評価するために使用することができる。治療効果のための、例えば NanoString LST 及びそれぞれの LPS に基づいて最適なカットオフを同定するシミュレーションを、交差検証及び（／又は）ブートストラッピングを用いて実施することができる。複数の試験調整を、例えば Benjamin - Hochberg 手順を用いて、偽発見率（FDR）を見積もることにより行うことができる（例えば有意性 < 5 % の FDR）。パスウェイエンリッチメント分析を、遺伝子セットエンリッチメントにより、例えば、MsigDB ホールマーク及び（／又は）精選された FL 体細胞突然変異ホールマーク遺伝子セットを用いることにより定義された遺伝子セットを用いることにより、実施することができる。

10

【0079】

特に、LPS カットオフ（例えば本明細書の他の部分に記載される）は、（一又は複数の）シミュレーション分析、好ましくは（一又は複数の）多変量シミュレーション分析において決定することができる。

【0080】

LPS カットオフの堅牢性（例えば本明細書の他の部分に記載される）は、ブートストラップシミュレーションにより示されうる。

【0081】

さらに、例えば NanoString LST の、LPS の特異的な加重アルゴリズムを使用する代わりに、例えば別の発現分析パネル（例えば Truseq（登録商標）RN A ツール（Illumina（登録商標），Inc.））の、結果の主成分分析に基づく第1の主成分を利用して、例えば上述の遺伝子（例えば GCB と ABC を分離することができる。また、本発明により、（NanoString LST-derived）LPS と第1の主成分との間に極めて高い相関関係があることが示された。

20

【0082】

本発明の一態様／実施態様（態様／実施態様 E）では、ここに定義される患者（オビヌツズマブを用いて治療される）は、BCL2 転座及び／又は BCL2 の高発現を有する患者である。好ましくは、BCL2 の高発現を有する BCL2 転座患者が、この態様／実施態様の文脈で想定される。

30

【0083】

BCL2 (Zhang, 上掲; Punnoose, 上掲; Iqbal, Cancer Cancer Res 17 (24), 2011, 7785 - 95; Iqbal, JCO 24 (6), 2006, 961 - 8; Hu, Blood 121 (20), 2013, 4021 - 31; Johnson, JCO 30 (28), 2012, 3452 - 67; Green, JCO 30 (28), 2012, 3460 - 67 参照) は、過剰発現するとミトコンドリアアポトーシス経路に対抗する抗アポトーシスタンパク質であることが一般に知られている。BCL2 は、DLBCL 患者の腫瘍中に発現することが知られている。

【0084】

BCL2 をコードするヌクレオチド配列及び BCL2、特にホモサピエンス（ヒト）BCL2 のアミノ酸配列は、当技術分野で周知である。それらは例えば、Uniform Resource Locator (URL) https://www.ncbi.nlm.nih.gov/search/?term=Homo+sapiens+BCL2&utm_expid=.fAeHyO5JTBGxnObh2WlrcA.0&utm_referrer=https%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2Fsearch%2F%3Fterm%3D Homo%2Bsapiens%2BBC_L2 に従ってダウンロードすることができる。BCL2、特にホモサピエンス（ヒト）BCL2 をコードするヌクレオチド配列は、例えば NCB1 受入番号：XM_017025917 . 2 (変異体 X3) ; XM_011526135 . 3 (変異体 X2) ; XR_935248 . 3 (変異体 X1) ; NM_000657 . 2 (変異体ベータ) ; NM_000633 . 2 (変異体アルファ) により入手可能である。BCL2、特にホモサピエンス（ヒト）BCL2 のアミノ酸配列は、例えば NCB1 受入番号：XP_016881406 . 1 (アイソフォーム X2) ; XP_011524437 . 1 (アイソフォーム X1) ; N

40

50

P_000648.2 (アイソフォームベータ) ; N P_000624.2 (アイソフォームアルファ) により入手可能である。ホモサピエンス(ヒト)BCL2をコードするヌクレオチド配列の一例は、配列番号13に示される。ホモサピエンス(ヒト)BCL2のアミノ酸配列の一例は、配列番号14に示される。

【0085】

「発現」、(一次)mRNAの測定/検出及びタンパク質の測定/検出に関して上記で一般的に述べたことは、ここに準用される。

【0086】

一般に、BCL2発現及びBCL2転座を測定/検出するための手段及び方法は、当技術分野で既知であり、例えば、Zhang (上掲) 及びPuunoose (上掲) に記載されている。さらに、当業者であれば、所与のBCL2発現が、本発明により「高い」かどうか、又は本発明によるBCL2転座(複数可)が存在するかどうかを容易に評価することができる。さらに、当業者であれば、それと比較して所与のBCL2発現が本発明により「より高い」と考慮されるか、又はそれと比較して本発明によるBCL2の転座(複数可)が存在すると考慮される適切なコントロールを容易に選択することができる。このような文脈では、当業者は、例えば、Zhang (上掲) 及びPuunoose (上掲) を援用することもできる。

10

【0087】

BCL2発現は、例えば、Ventana社の免疫組織化学(IHC)アッセイ、例えばVentanaの調査用IHCアッセイ(BCL2抗体クローン124)(供給者のマニュアルに従って)により評価することができる。例えば、BCL2の高発現は、この文脈では、50%の腫瘍細胞における中程度又は強度の染色として定義することができる(詳細については下記を参照)。

20

【0088】

また、BCL2タンパク質のBCL2タンパク質発現/出現は、Punnoose (上掲)、Iqbal (2011及び2006上掲)、Hu (上掲)、Johnson (上掲)、Green (上掲)に記載されるように測定/検出することができる。

【0089】

(一次)mRNAの遺伝子発現/出現、特に(一次)BCL2 mRNAのBCL2遺伝子発現/出現は、例えば、Zhang (上掲) に記載されるように、又は販売者のマニュアルに従ってTrueSeq (登録商標) RNA配列((Illumina (登録商標), Inc.))を使用することにより)評価することができる。

30

【0090】

本発明の文脈において、「BCL2の高発現」とは、特に適切なコントロールと比較して、BCL2が実質的に高いレベルで発現されることを意味する。一般に、本発明による「BCL2の高発現」は、BCL2発現が、本発明による応答者(即ちリツキシマブを用いた治療(特に化学療法と組み合わせて、具体的にはCHOP化学療法と組み合わせて)と比較して改善された臨床成果に到達することにより、オビヌツズマブを用いた治療(特に化学療法と組み合わせて、具体的にはCHOP化学療法と組み合わせて)に応答する患者;「ここに定義される患者」)におけるBCL2発現と同じくらい高いこと(例えば±10%以下、±7.5%以下、±5%以下、±3%以下、±2%以下、±1%以下、又は場合によっては±0%)、及び/又は本発明による非応答者(即ちリツキシマブを用いた治療(特に化学療法と組み合わせて、具体的にはCHOP化学療法と組み合わせて)と比較して改善された臨床成果に到達しないことにより、オビヌツズマブを用いた治療(特に化学療法と組み合わせて、具体的にはCHOP化学療法と組み合わせて)に応答する患者;非「ここに定義される患者」)におけるBCL2の発現より高いことを意味する。当業者であれば、この点においてBCL2発現が「高い」ときを評価し、適切なコントロールを適用することができる。例えばこの点におけるコントロールは、共通のDLBCL集団、さらに詳細には、本発明により分類される患者のサブグループに属するものとして分類されないDLBCL患者(非「ここに定義される患者」)である。「BCL2の高発

40

50

現」は、コントロール群、例えばそのような上記コントロール群の BCL2 発現の中央値より高い BCL2 発現としてもよい。例えば、本発明による「BCL2 の高発現」及び BCL2 発現の「より高いレベル」はそれぞれ、GOYAにおいて評価された患者の BCL2 発現の中央値より高い BCL2 発現でもよい。

【0091】

それに基づいて本発明の文脈で BCL2 発現が「高い」かどうかを考慮することのできるコントロールの一例は、正常組織、即ち非腫瘍組織であり、さらに詳細には正常リンパ組織、即ち非腫瘍リンパ組織である。組織は DLBC 患者由来のものとすることができる。例えば、組織は治療される DLBC 患者のものでよい。しかしながら、原則的には、組織は正常 / 健常な対象のものでもよい。

10

【0092】

それに基づいて本発明の文脈で BCL2 発現が「高い」かどうかを考慮することのできるコントロールの好ましい一例は、腫瘍組織、さらに詳細には、本発明による非応答者（非「ここに定義される患者」）由来のリンパ性腫瘍組織である。組織が非応答 DLBC 患者（DLBC 患者である非「ここに定義される患者」）に由来することが好ましい。

【0093】

BCL2 発現は、例えば、30%、40%、50% 又は 60% の腫瘍細胞が BCL2 を発現する（例えば IHC アッセイで BCL2 染色を示す）場合、特に中程度から強度の BCL2 発現を示す（例えば IHC アッセイで中程度から強度の BCL2 染色）を示す場合、「高い」と考えられる。

20

【0094】

本発明の文脈では、BCL2 発現、特に「高い」BCL2 発現に、BCL2 を発現する腫瘍細胞のパーセンテージ及びこれら細胞における BCL2 発現の強度の両方が組み込まれることが好ましい。

【0095】

ある BCL2 発現が本発明により「高い」かどうかを評価するとき、当業者であれば、Iqbal (2011 及び 2006 上掲), Hu (上掲), Johnson (上掲) 及び Green (上掲) も援用することができる。

【0096】

さらに一般的に、「BCL2 の高発現」及び BCL2 発現の（実質的に）「より高いレベル」はそれぞれ、本発明によれば、BCL2 が、特に適切なコントロール（例えば共通の DLBC 患者 / 集団；非「ここに定義される患者」）における BCL2 発現と比較して、少なくとも 10% 高い、少なくとも 20% 高い、少なくとも 30% 高い、少なくとも 40% 高い、少なくとも 50% 高い、少なくとも 75% 高い、又は少なくとも 100% 高いレベルで発現されることを意味する。これは、遺伝子発現及びタンパク質発現の両方に当てはまる。

30

【0097】

「BCL2 転座」の意味は、当技術分野で周知である。典型的には、「BCL2 転座」は、BCL2 と IgH の間の遺伝子の融合である（染色体 14 及び 18 を含む）。BCL2 転座（複数可）は、例えば、Zhang (上掲) に記載されている。

40

【0098】

BCL2 転座は、例えば、BCL2 Dual Color Break Apart technology (Vysis, Abbott Molecular) を使用することにより、特に Vysis LSI Dual Color Break Apart FISH Probes を使用することにより（例えば供給業者のマニュアルに従って 5%（一般的に使用される）又は 50% (FISH) のカットオフで）、評価 / 検出することができる。

【0099】

BCL2 転座は、Foundation Medicine 次世代シーケンシングアッセイ、FoundationOne (登録商標) Heme (供給者のマニュアルに従って

50

; H e (上掲)も参照)を用いて評価/検出することもできる。

【0100】

B C L 2 転座を評価/検出するための手段及び方法は、当技術分野で既知であり、例えば、Zhang (上掲) 及びHe (上掲) に記載されている。

【0101】

当業者であれば、本発明によるB C L 2 転座(複数可)又はB C L 2 発現を評価/検出するときに(試験試料又はコントロール試料として)使用するべき適切な試料を容易に選択することができる。

【0102】

B C L 2 の高発現が存在するかどうかを評価/検出するために本発明の文脈で用いられる試料の特定の例(試験試料又はコントロール試料として)は、(B C L 2 発現)腫瘍の試料(例えば生検)である。

10

【0103】

B C L 2 転座(複数可)が存在するかどうかを評価/検出するための本発明の文脈で用いられる(試験試料又はコントロール試料として)試料の特定の一実施例は、D N A 試料である。

【0104】

本発明の一態様/実施態様(態様/実施態様F)では、ここに定義される患者(オビヌツズマブを用いて治療される)は、態様/実施態様A、B、C、D及びE(上掲)において言及された患者の定義のうちのいずれか2、3、4又は5の組み合わせ/交差により定義される。即ち、患者は、態様/実施態様A及びB；A及びC；A及びD；A及びE；B及びC；B及びD、B及びE；C及びD；C及びE；A、B及びC；A、C及びD；A、D及びE；A、B及びD；A、B及びE；A、C及びE；B、C及びD；B、C及びE；B、D及びE；C、D及びE；A、B、C及びD；A、C、D及びE；B、C、D及びE；並びにA、B、D及びEにおいて言及された患者の定義の組み合わせ/交差により定義されうる。好ましいのは、態様/実施態様D及びEによる定義を含む組み合わせ/交差である。

20

【0105】

本発明の一態様/実施態様(態様/実施態様G)では、ここに定義される患者(オビヌツズマブを用いて治療される)は、上掲の態様/実施態様D及びE(又はA、D又はE)で言及された患者の定義の組み合わせ/交差により定義される。即ち、この態様/実施態様によりここに定義される患者は、(i)強G C B D L B C L を有する/強G C B D L B C L に罹患した患者；及び(ii)B C L 2 転座及び/又はB C L 2 の高発現を有する患者である。このような患者の定義の組み合わせ/交差は、好ましい「ここに定義される患者」を定義する。

30

【0106】

一般に、本発明の文脈で使用されるとき、「コントロール」の非限定的な一実施例は、好ましくは、「非応答者」コントロール、例えば、ここに定義される特定のD L B C L に罹患しておらず、且つリツキシマブ(特に化学療法と組み合わせて、具体的にはC H O P 化学療法と組み合わせて)と比較して、オビヌツズマブ(特に化学療法と組み合わせて、具体的にはC H O P 化学療法と組み合わせて)に有利に応答しないことが知られている、本発明による一又は複数の患者(非「ここに定義される患者」)から採取された試料/細胞/組織である。「非応答者」コントロールの別の例は、e x - v i v o 試験において、リツキシマブ(特に化学療法と組み合わせて、具体的にはC H O P 化学療法と組み合わせて)と比較して、オビヌツズマブ(特に化学療法と組み合わせて、具体的にはC H O P 化学療法と組み合わせて)に対する改善された応答を示さない細胞株/試料/細胞/組織である。「コントロール」の別の非限定的な例は、「内標準」、例えば、各タンパク質/ペプチド/D N A / R N A の量が、ここに記載される「非応答者」コントロールを用いることにより計量されている、精製された又は合成により生成されたタンパク質、ペプチド、D N A 及び/又はR N A 、或いはこれらの混合物である。

40

50

【0107】

原則的には、本発明の文脈で治療される患者は、D L B C L 患者であることが想定される。換言すれば、患者は、D L B C L を有する / D L B C L に罹患した患者である。したがって、特に、上掲の態様 / 実施態様 A、B、C、D、E、F、G のうちのいずれかに関して定義された患者も、それぞれ D L B C L 患者及び D L B C L を有する / D L B C L に罹患した患者であると想定される。しかしながら、例えばここに定義される患者、特に上掲の態様 / 実施態様 A から G のうちの一つ（又は複数）において定義される患者であるとの決定 / 同定 / 診断に先立ち（又はその後で）ある患者が D L B C L 患者であると診断されることは必須ではない。しかしながら、本発明により治療される患者が、第 1 の工程において D L B C L 患者又は少なくともリンパ腫患者であると診断されること、及び第 2 の工程において、ここに定義される患者、特に上掲の態様 / 実施態様 A から G のうちの一つ（又は複数）において定義される患者であると決定 / 同定 / 診断されることが好ましい。原則的に、本発明によれば、所与の患者は、第 1 の工程においてここに定義される患者であると決定 / 同定 / 診断され、第 2 の工程において D L B C L 患者又は少なくともリンパ腫患者であると診断されうる。しかしながら、後者の選択肢はやや好ましくなく、上述のように、治療される患者が (D L B C) L 患者であるかどうかを診断する（先行又は後続の）工程は省略されてもよい。

10

【0108】

主治医が所与の患者を本発明により治療するべきかどうかを選択する方法の非限定的な一実施例が以下に提供される：

20

例えばリンパ腫の臨床上の疑いを生じさせる異常（例えばリンパ節肥大）を有する患者から、（腫瘍）試料（例えば（腫瘍）生検）を採取することができる。この（腫瘍）試料は、(D L B C) L 陽性と診断されうる（例えば病理学者により）。これは、上述の二つの工程のうちの一つでありうる。

上述のように、この工程は省略可能である。

【0109】

(腫瘍) 試料（例えば（腫瘍）組織 / 生検）（の残り）から、又は同じ若しくは別の患者の別の（腫瘍）試料から、又は同じ若しくは別の患者の別の腫瘍から、タンパク質、R N A（例えば（一次）m R N A）及び / 又は D N A を抽出することができる。次いで、サンプリングされたタンパク質、R N A（例えば（一次）m R N A）及び / 又は D N A を用いて、ここに定義される患者を決定 / 同定 / 診断することができる、即ち本発明による一又は複数のバイオマーカー分析を実施することができる。例えば、試料は、加重遺伝子発現アッセイを用いて（例えば NanoString L S T を使用することにより）分析し、C D 5 8 における遺伝子変異（複数可）及び / 又は C D 5 8 の低発現について試験した、及び / 又は B C L 2 転座及び / 又は B C L 2 の高発現について試験した、L P S を取得することができる。次いで一又は複数の分析の結果により、患者は、本発明により定義された D L B C L のサブグループに分類される。換言すれば、次いで一又は複数の分析の結果により、患者が「ここに定義される患者」であるかどうかが分類されうる。

30

これは、上述の二つの工程のうちの他方としてもよい（即ち必須の工程）。

【0110】

40

一又は複数のバイオマーカー分析の非限定的な例は、以下のようにして本発明により用いることができる：

腫瘍試料、例えばホルマリン固定及び（ / 又は）パラフィン包埋の、例えば診断用の腫瘍試料（例えば組織生検）を、患者から採取することができる。R N A（又はタンパク質又は D N A）が抽出され、遺伝子発現が、強 G C B 分類、C D 5 8 転座 / 低発現及び / 又は B C L 2 変異（複数可） / 低発現について分析されうる。C D 5 8 変異（複数可）を評価するために D N A を抽出することができる。組織切片、特に腫瘍組織切片を、例えば I H C 及び / 又は (F) I S H 分析のために切断及び包埋することができる。

【0111】

上述のように、本発明の文脈では、ここに定義される患者を治療するために、オビヌツ

50

ズマブ又はオビヌツズマブの機能的等価物を使用することが想定される。

【0112】

オビヌツズマブ自体は、当技術分野で周知であり、例えば、E P - B 1 2 3 8 0 9 1 0 及び国際公開第2005/044859号に記載されている。オビヌツズマブ自体の詳細についてはさらに下記を参照されたい。

【0113】

また、「オビヌツズマブの機能的等価物」は、当業者には自明である。特に、用語「オビヌツズマブの機能的等価物」は、ここに定義される患者を治療する（特に化学療法と組み合わせて、具体的にはC H O P 化学療法と組み合わせて）ために、リツキシマブ（特に化学療法と組み合わせて、具体的にはC H O P 化学療法と組み合わせて）より適した抗体、特にヒト化I I型抗C D 2 0 抗体を指す。換言すれば、この用語は、リツキシマブを用いた治療と比較して改善された臨床成果に到達することにより応答するように、抗体に対してここに定義される患者の治療能を与える特徴及び作用様式（M O A）を有する抗体、特にヒトI I型抗C D 2 0 抗体を指す。さらに詳細には、用語「オビヌツズマブの機能的等価物」は、オビヌツズマブ自体と同じ特徴及び生物学的機能を有する、特に、抗体に対してここに定義される患者を治療するためにリツキシマブより高い適性を付与するオビヌツズマブ自体と同じ生物学的機能を有する抗体、特にI I型抗C D 2 0 抗体を指す。

10

【0114】

本発明によるオビヌツズマブの等価物（及びオビヌツズマブ自体）の最も関連性の高い機能及びM O A の例は、本明細書の他の部分において定義される。それらは当業者によって容易に決定されうる。

20

【0115】

原則的には、本発明の文脈では、用語「オビヌツズマブの機能的等価物」がオビヌツズマブのバイオシミラーも含むことが想定される。特に、この用語の意味には、ここに定義される患者を治療するためにリツキシマブより適しているオビヌツズマブのいずれかのバイオシミラーも含まれると想定される。換言すれば、「オビヌツズマブの機能的等価物」は、リツキシマブを用いた治療（特に化学療法と組み合わせて、具体的にはC H O P 化学療法と組み合わせて）と比較して改善された臨床成果に到達することにより応答するよう、ここに定義される患者を治療できるオビヌツズマブのバイオシミラーでありうる。

30

【0116】

一般に、「バイオシミラー」の意味は、当技術分野で周知である。このような文脈では、「バイオシミラー」は、元の生物学的医薬製品のほぼ同一のコピーである生物学的医薬製品として知られており、バイオ後続品又は後続バイオ医薬品としても知られている。バイオシミラーは、元の「イノベーター」製品の公的に承認されたバージョンである。このような文脈では、例えば、Similar Biological Medicine ProductsのEMEAガイドライン（CHMP/437/04 London, 2005）に言及する。

【0117】

本発明の文脈において、オビヌツズマブ、特にオビヌツズマブの機能的等価物は、(a)配列番号1に示される重鎖可変領域と、配列番号2に示される軽鎖可変領域（この軽鎖可変領域はK V 1 軽鎖可変領域としても知られる；「K V 1」は、マウスのB - L y 1 モノクローナル抗体のヒト化軽鎖可変領域を表す；E P - B 1 2 3 8 0 9 1 0 参照）；(b)(a)の重鎖可変領域の残基を決定する特異性を有する重鎖可変領域と、(a)の軽鎖可変領域の残基を決定する特異性を有する軽鎖可変領域；又は(c)配列番号3と少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%又は少なくとも99%同一である核酸配列によりコードされる重鎖可変領域と、配列番号4と少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%又は少なくとも99%同一である核酸配列によりコードされる軽鎖可変領域（値が大きい程好ましい）を含む抗体、特にヒト化I I型抗C D 2 0 抗体であることが想定される。

40

【0118】

50

オビヌツズマブ、特に本発明の文脈で用いられるオビヌツズマブの機能的等価物が、モノクローナル抗体、特にモノクローナルヒト化ⅠⅠ型抗CD20抗体であることが好ましい。

【0119】

本発明より用いられる抗体が、ⅠⅠ型抗CD20抗体、特にヒト化ⅠⅠ型抗CD20モノクローナル抗体、又は／好ましくは及び、糖改変されたFc領域、特に以下に定義される糖改変されたFc領域を含む抗体であることが特に好ましい。本発明によれば、このような抗体又は本発明により用いられる他のいずれかの抗体が、特に同等のⅠ型抗CD20抗体と比較して及び／又は非糖改変抗体（例えばリツキシマブ）と比較して、実質的により高いレベルのADC活性を示すことがさらに好ましい。

10

【0120】

「ⅠⅠ型」抗CD20抗体の意味は、当技術分野で周知である。一般に、抗CD20モノクローナル抗体は、リンパ腫細胞を根絶させるうえでのそれらの作用機序に基づいて二つの別個のカテゴリーに分けられる。Ⅰ型抗CD20抗体は、標的細胞を殺すために主に補体を利用し、Ⅱ型抗体は異なる機序、主にアポトーシスにより働く。リツキシマブ及び1F5は、Ⅰ型抗CD20抗体の例であり、B1はⅠⅠ型抗体の例である。例えば、Cragg (Blood 103(7), 2004, 2738-2743); Teeling (Blood 104(6), 2004, 1793-1800) を参照されたい。これらの内容全体は、参照によりここに包含される。また、オビヌツズマブ自体がⅠⅠ型抗体である。例えばEP-B1 2380910及び国際公開第2005/044859号参照。これらの内容全体は、参照によりここに包含される。

20

【0121】

当業者であれば、オビヌツズマブの重鎖及び軽鎖可変領域の残基を決定する関連の特性を知っているだけでなく、少なくとも容易にそのような特性を決定することができる。それぞれの手引きに関して、当業者は、例えば、EP-B1 2380910及び国際公開第2005/044859号を援用することができる。

【0122】

一態様において、特に上掲の(b)及び(c)に定義される、本発明の文脈において用いられるオビヌツズマブ／オビヌツズマブの機能的等価物は、特に以下の特徴：

(i) CD20陽性ヒト細胞と共にインキュベートしたとき、リツキシマブを用いる同一条件下のコントロールに対し、より高いレベルのアポトーシスを誘導する能力；

30

(ii) リツキシマブと比較してCD20⁺腫瘍B細胞死の増加を引き起こす能力；

(iii) リツキシマブと比較して直接的細胞死の増加を引き起こす能力（理論に拘束されず、これは別の結合幾何学（例えば肘ヒンジ修飾）に起因する）；

(iv) リツキシマブと比較して補体依存性細胞傷害性(CDC)の低下を引き起こす能力（理論に拘束されず、これは別の結合幾何学に起因する（例えば肘ヒンジ修飾）に起因する）；

(v) リツキシマブと比較して抗体依存性細胞媒介性細胞傷害(ADC)の増大を引き起こす能力（理論に拘束されず、これは糖改変されたFc領域に起因する）；

(vi) リツキシマブと比較して抗体依存性細胞食作用(ADCP)の増大を引き起こす能力（理論に拘束されず、これは糖改変されたFc領域に起因する）；

40

(vii) リツキシマブと比較してFc R I I受容体に対する親和性の上昇（理論に拘束されず、これは糖改変されたFc領域に起因する）；

(viii) リツキシマブと比較して、CD20への結合時に表面CD20の内部移行の低減をトリガーする能力

のうちの一又は複数を有すると想定される。

【0123】

別の態様では、特に上掲の(b)及び(c)に定義される、本発明の文脈において用いられるオビヌツズマブ／オビヌツズマブの機能的等価物は、特に、以下のMOA：

(i) CD20陽性ヒト細胞と共にインキュベートしたとき、リツキシマブを用いる同一

50

条件下のコントロールに対して、より高いレベルのアポトーシスを誘導する能力；
 (i i i) リツキシマブと比較して直接的細胞死の増加を引き起こす能力（理論に拘束されず、これは別の結合幾何学（例えば肘ヒンジ修飾）に起因する）；
 (i v) リツキシマブと比較して補体依存性細胞傷害性（C D C）の低下を引き起こす能力（理論に拘束されず、これは別の結合幾何学に起因する（例えば肘ヒンジ修飾））；
 (v) リツキシマブと比較して抗体依存性細胞媒介性細胞傷害（A D C C）の増大を引き起こす能力（理論に拘束されず、これは糖改変されたF c領域に起因する）；
 (v i) リツキシマブと比較して抗体依存性細胞食作用（A D C P）の増大を引き起こす能力（理論に拘束されず、これは糖改変されたF c領域に起因する）；
 (v i i) リツキシマブと比較してF c R I I I受容体に対する親和性の上昇（理論に拘束されず、これは糖改変されたF c領域に起因する）；
 (v i i i) リツキシマブと比較して、C D 2 0への結合時に表面C D 2 0の内部移行の低減をトリガーする能力
 のうちの一又は複数を示すと想定される。

【0124】

本発明より用いられる抗体の関連の特徴（例えば生物学的機能、M O A）を決定するために使用することのできる手段及び方法は、当技術分野で周知であり、当業者によって容易に適用されうる。

【0125】

アポトーシスのレベル、C D 2 0陽性ヒト細胞と共にインキュベートしたときに、ある抗体が、リツキシマブを用いる同一条件下のコントロールに対して、より高いレベルのアポトーシスを引き起こすことができるかどうかを特に決定するために使用することのできる手段及び方法は、当技術分野で既知であり、例えば、E P - B 1 2 3 8 0 9 1 0 及び国際公開第2005/044859号に記載されている。

【0126】

本発明による「より高いレベルのアポトーシス」は、リツキシマブの同等の適用がもたらすアポトーシスのレベルと比較して、例えば、少なくとも1.2倍高い、少なくとも1.5倍高い、少なくとも2倍高い、少なくとも3倍高い、少なくとも4倍高い、少なくとも5倍高い、又は少なくとも10倍高いことを意味する。

【0127】

C D 2 0⁺腫瘍B細胞の殺滅、特にリツキシマブと比較してC D 2 0⁺腫瘍B細胞殺滅が増大するかどうかを決定するために使用することのできる手段及び方法は、当技術分野で既知であり、例えば、E P - B 1 2 3 8 0 9 1 0 及び国際公開第2005/044859号に開示されている。

【0128】

本発明によれば、C D 2 0⁺腫瘍B細胞の殺滅は、リツキシマブの同等の適用がもたらすC D 2 0⁺腫瘍B細胞の殺滅と比較して、例えば、少なくとも1.2倍高い、少なくとも1.5倍高い、少なくとも2倍高い、少なくとも3倍高い、少なくとも4倍高い、少なくとも5倍高い、又は少なくとも10倍高い場合、「増大」している。

【0129】

直接的細胞死、特にリツキシマブと比較して直接的細胞死が増大するかどうかを決定するために使用することのできる手段及び方法は、当技術分野で既知であり、例えば、E P - B 1 2 3 8 0 9 1 0 及び国際公開第2005/044859号に開示されている。

【0130】

本発明によれば、直接的細胞死は、リツキシマブの同等の適用がもたらす直接的細胞死と比較して、少なくとも1.2倍高い、少なくとも1.5倍高い、少なくとも2倍高い、少なくとも3倍高い、少なくとも4倍高い、少なくとも5倍高い又は少なくとも10倍高い場合、「増大」している。

【0131】

C D C、特にリツキシマブと比較してC D Cが低下したかどうかを決定するために使用

10

20

30

40

50

することのできる手段及び方法は、当技術分野で既知であり、例えば、Herter(上掲)、Mossner(上掲)、E P - B 1 2 3 8 0 9 0、国際公開第2 0 0 5 / 0 4 4 8 5 9号、国際公開第2 0 1 5 / 0 6 7 5 8 6号及び国際公開第2 0 1 6 / 2 0 7 3 1 2に開示されている。

【0132】

本発明によれば、C D Cは、例えば、リツキシマブの同等の適用がもたらすC D Cと比較して、少なくとも1.2倍低い、少なくとも1.5倍低い、少なくとも2倍低い、少なくとも3倍低い、少なくとも4倍低い、少なくとも5倍低い、又は少なくとも10倍低い場合、「低下」している。

【0133】

用語「補体依存性細胞傷害性(C D C)」は、補体の存在下での、本発明により用いられる抗体によるヒト腫瘍標的細胞の溶解を意味する。C D Cは、好ましくは、補体の存在下で、本発明により用いられる抗C D 2 0 抗体を用いてC D 2 0 発現細胞の調製物を処理することにより測定される。C D Cは、抗体が、例えば4時間後に、例えば濃度1 0 0 n Mにおいて、腫瘍細胞の、例えば2 0 %以上の溶解(細胞死)を引き起こした場合に見出される。アッセイは、好ましくは⁵¹C r又はE u標識した腫瘍細胞及び放出された⁵¹C r又はE uの測定により実施される。コントロールには、補体を含むがリツキシマブを含まない、及び任意選択的に抗体なしでの、腫瘍標的細胞のインキュベーションが含まれる。

【0134】

当業者であれば、場合によっては、本発明により使用される抗体の適用時に、リツキシマブの適用と比較してC D C活性が低下するかどうかを試験可能にするために、C D Cアッセイのこの特定の例を容易に適合させることができる。

【0135】

A D C C、特にリツキシマブと比較してA D C Cが増大するかどうかを決定するために使用することのできる手段及び方法は、当技術分野で既知であり、例えば、Herter(上掲)、Mossner(上掲)、Tobinai(Adv. Ther. 34, 2017, 324 - 56)、E P - B 1 2 3 8 0 9 1 0、国際公開第2 0 0 5 / 0 4 4 8 5 9号、国際公開第2 0 1 5 / 0 6 7 5 9 6号及び国際公開第2 0 1 6 / 2 0 7 3 1 2号に記載されている。

【0136】

本発明によれば、A D C Cは、さらに一般的には、例えば、リツキシマブの同等の適用がもたらすA D C Cと比較して、少なくとも1.2倍高い、少なくとも1.5倍高い、少なくとも2倍高い、少なくとも3倍高い、少なくとも4倍高い、少なくとも5倍高い、又は少なくとも10倍高い場合、「増大」している。

【0137】

受容される一つの非限定的*in vitro* A D C Cアッセイは以下の通りである：
 1) アッセイは、抗体(C D 2 0)の抗原結合領域によって認識される標的抗原を発現することが既知である標的細胞を使用する；
 2) アッセイは、エフェクター細胞として、無作為に選ばれた健常なドナーの血液から単離されたヒト末梢血単核細胞(P B M C)を使用する；
 3) アッセイは、以下のプロトコールに従って実行される：

i) 標準的な密度遠心分離手順を使用してP B M Cを単離し、 5×10^6 細胞/m lでR P M I細胞培養培地に懸濁する；

ii) 標準的な組織培養法により標的細胞を増殖させ、生存率が90%を超える指数増殖期から回収し、R P M I細胞培養培地中で洗浄し、1 0 0マイクロキュリーの⁵¹C rで標識し、細胞培養培地で二回洗浄し、1 0 ⁵細胞/m lの密度で細胞培養培地に再懸濁する；

iii) 1 0 0マイクロリットルの上記最終的な標的細胞懸濁液を、9 6 ウェルマイクロタイタープレートの各ウェルに移す；

iv) 抗体を、細胞培地において4 0 0 0 n g / m lから0.0 4 n g / m lへ連続的に希釈し、得られた抗体溶液5 0 マイクロリットルを9 6 ウェルマイクロタイタープレ

10

20

30

40

50

トの標的細胞に加え、上記全濃度範囲をカバーする種々の抗体濃度を三重に試験する；
 v) 最大放出 (M R) コントロールのために、標識した標的細胞を含むプレート内のさらに 3 つのウェルに、抗体溶液 (上記 i v) の代わりに非イオン性洗剤 (Nonidet, Sigma, St. Louis) の 2 % (V N) 水溶液 5 0 マイクロリットルを入れる；

v i) 自然放出 (S R) コントロールのために、標識した標的細胞を含むプレート内のさらに 3 つのウェルに、抗体溶液 (上記 i v) の代わりに RPMI 細胞培地 5 0 マイクロリットルを入れる；

v i i) 次いで 9 6 ウェルマイクロタイタープレートを $5 \times 0 \times g$ で 1 分間遠心分離し、1 時間 4 度でインキュベートする；

v i i i) P B M C 懸濁液 5 0 マイクロリットル (上記 i) を各ウェルに加えて、エフェクター対標的の比を 2 5 : 1 とし、プレートを、 5 % の CO₂ 霧囲気下で 3 7 度 4 時間インキュベーター内に置く；

i x) 各ウェルの無細胞上清を回収し、計数器を用いて実験的に放出された放射能 (E R) を定量化する；

x) 特異的溶解のパーセンテージを、各抗体濃度について、式 (E R - M R) / (M R - S R) × 1 0 0 (E R は、その抗体濃度について定量化された平均放射能 (上記 i x 参照) であり、 M R は M R コントロール (上記 v 参照) について定量化された平均放射能 (上記 i x 参照) であり、 S R は S R コントロール (上記 v i 参照) について定量化された平均放射能 (上記 i x 参照) である) に従って算出する；

4) 「 A D C C の増大」は、上記試験された抗体濃度範囲内で観察される特異的溶解の最大パーセンテージの上昇、及び / 又は上記試験された抗体濃度範囲内で観察される特異的溶解の最大パーセンテージの二分の一を達成するために必要な抗体濃度の低減と定義される。 A D C C の増大は、同じ標準的な生成、精製、製剤化、及び貯蔵方法 (当業者に既知の) を用いて、但し G n T I I I を過剰発現するように改変された宿主細胞により生成されたものでない、同じ型の宿主細胞により生成され、同じ抗体により媒介される、上記アッセイを用いて測定された A D C C と相対的なものである。

【 0 1 3 8 】

当業者であれば、場合によっては、本発明により使用される抗体の適用時に、リツキシマブの適用と比較して A D C C 活性が上昇するかどうかを試験するために、 A D C C アッセイのこの特定の例を容易に適合させることができる。

【 0 1 3 9 】

A D C P 、特にリツキシマブと比較して A D C P が増大するかどうかを決定するために使用することのできる手段及び方法は、当技術分野で既知であり、例えば、 Herter (上掲) 及び Mossner (上掲) に開示されている。

【 0 1 4 0 】

本発明によれば、 A D C P は、例えば、リツキシマブの同等の適用がもたらす A D C P と比較して、少なくとも 1 . 2 倍高い、少なくとも 1 . 5 倍高い、少なくとも 2 倍高い、少なくとも 3 倍高い、少なくとも 4 倍高い、少なくとも 5 倍高い、又は少なくとも 1 0 倍高い場合、「増大」している。

【 0 1 4 1 】

F c R I I I 受容体に対する親和性、特にリツキシマブと比較して F c R I I I 受容体に対する親和性が上昇するかどうかを決定するために使用することのできる手段及び方法は、当技術分野で既知であり、例えば、 Tobinai (上掲) に開示されている。

【 0 1 4 2 】

本発明によれば、 F c R I I I 受容体に対する親和性は、例えば、リツキシマブの同等の適用がもたらす F c R I I I 受容体に対する親和性と比較して、少なくとも 1 . 2 倍高い、少なくとも 1 . 5 倍高い、少なくとも 2 倍高い、少なくとも 3 倍高い、少なくとも 4 倍高い、少なくとも 5 倍高い、又は少なくとも 1 0 倍高い場合、「上昇」している。

【 0 1 4 3 】

表面 C D 2 0 の内部移行をトリガーする能力 (抗 C D 2 0 抗体への結合時に) 、特にリ

10

20

30

40

50

ツキシマブと比較して表面 C D 2 0 の内部移行の低減をトリガーする（オビヌツズマブへの結合時に）能力があるかどうかを決定するために使用することのできる手段及び方法は、当技術分野で既知であり、例えば、Lim (Blood 118 (9), 2011, 2530-40) に開示されている。

【 0 1 4 4 】

本発明によれば、表面 C D 2 0 の内部移行は、例えば、リツキシマブの同等の適用がもたらす表面 C D 2 0 の内部移行をトリガーする能力と比較して、少なくとも 1 . 2 倍低い、少なくとも 1 . 5 倍低い、少なくとも 2 倍低い、少なくとも 3 倍低い、少なくとも 4 倍低い、少なくとも 5 倍低い、又は少なくとも 1 0 倍低い場合、「低減」している。

【 0 1 4 5 】

上述のように、本発明の文脈では、本発明の文脈で用いられるオビヌツズマブ / オビヌツズマブの機能的等価物が、糖改変された F c 領域を含むことが好ましい。このような文脈では、E P - B 1 2 3 8 0 9 1 0 及び国際公開第 2 0 0 5 / 0 4 4 8 5 9 (その内容全体が参照によりここに包含される) も言及される。

【 0 1 4 6 】

本発明の文脈では、抗体が上記に、さらに詳細には上掲のセクション (v) 、(v i) 及び (v i i) に言及された特徴及び M O A それぞれのうちの一又は複数を有するよう、用いられる抗体の F c 領域が糖改変されていることが特に好ましい。この点で、セクション (v) の特徴 / M O A (A D C C の増大) が最も好ましい。

【 0 1 4 7 】

本発明の文脈で用いられるオビヌツズマブ / オビヌツズマブの機能的等価物は、前記糖改変された F c 領域に付着した非フコシル化オリゴ糖の割合に増加を有しうる。

【 0 1 4 8 】

本発明の文脈で用いられるオビヌツズマブ / オビヌツズマブの機能的等価物は、前記糖改変された F c 領域に付着した、二分された非フコシル化オリゴ糖の割合に増加を有しうる。

【 0 1 4 9 】

本発明の文脈で用いられるオビヌツズマブ / オビヌツズマブの機能的等価物は、非糖改変抗体に対して、及び / 又はリツキシマブに対して、ヒト F c R I I I 受容体に対する有意に高い結合レベルを有しうる。

【 0 1 5 0 】

上述のように、本発明の文脈では、特に上掲の (b) 及び (c) で定義される、本発明の文脈において用いられるオビヌツズマブ / オビヌツズマブの機能的等価物が、特に非糖改変抗体に対して、及び / 又はリツキシマブに対して、有意に高いレベルの A D C C 活性を呈することが好ましい。理論に拘束されず、有意に高いレベルの A D C C 活性は、糖改変された F c 領域によりもたらされる (上記参照)。

【 0 1 5 1 】

当業者であれば、例えば上述のように及び関連する特徴 (複数可) / M O A (複数可) を取得する方式で、本発明により用いられる抗体に到達するために、抗体の F c 領域を容易に糖改変することができる。さらに、当業者は、本発明による非フコシル化オリゴ糖の割合の増大及び二分された非フコシル化オリゴ糖の割合の増大がどの程度かを、容易に推定することができる。このような文脈で、当業者は、特に、E P - B 1 2 3 8 0 9 1 0 及び国際公開第 2 0 0 5 / 0 4 4 8 5 9 号により提供される手引きを援用することができる (その内容は参照によりここに包含される)。そのような増大の非限定的な例は、少なくとも 1 . 2 倍、少なくとも 1 . 5 倍、少なくとも 2 倍、少なくとも 3 倍、少なくとも 4 倍、少なくとも 5 倍又は少なくとも 1 0 倍 (非糖改変抗体に対して) の増大である。

【 0 1 5 2 】

本発明によれば、二つ (以上) の核酸配列の文脈において、用語「同一性」又は「同一」又は「パーセント同一性」又は「パーセンテージ同一性」又は「配列同一性」は、同じであるか、又は比較ウィンドウ上で、又は当技術分野で既知の配列比較アルゴリズムを用

10

20

30

40

50

いて測定された設計領域上で、又は手作業によるアラインメント及び視覚検査により、対応が最大となるように比較及び整列したときに、特定のパーセンテージの同じヌクレオチド（好ましくは少なくとも 80% の同一性、さらに好ましくは少なくとも 85%、90%、95%、96%、97% 又は 98% の同一性、最も好ましくは少なくとも 99% の同一性）を有する、二つ（以上）の配列又は部分配列を指す。例えば、80% から 90%、又はそれ以上の配列同一性を有する配列は、実質的に同一であると考慮される。このような定義は、試験配列の補体にも当てはまる。記載される同一性は、少なくとも約 15 から 25 のヌクレオチド長である領域にわたり、少なくとも約 50 から 100 ヌクレオチド長である領域にわたり、又は少なくとも約 800 から 1200 ヌクレオチド長である領域にわたり（又は配列の全長）に存在しうる。当業者であれば、例えば、当技術分野で知られる、CLUSTALW コンピュータープログラム (Thompson Nucl. Acids Res. 2 (1994), 4673-4680) 又は FASTDB (Brutlag Comp. App. Biosci. 6 (1990), 237-245) に基づくものといったアルゴリズムを使用して、配列間 / 配列中のパーセント同一性を決定する方法を知っているだろう。

【0153】

FASTDB アルゴリズムは通常、配列内部の一致しない削除又は付加、即ちギャップをその計算において考慮しないが、これは % 同一性の過大評価を避けるために手作業で補正することができる。しかしながら、CLUSTALW は、配列のギャップをその同一性の計算において考慮する。やはり当業者が利用できるものとして、BLAST 及び BLAST 2.0 アルゴリズム (Altschul, (1997) Nucl. Acids Res. 25:3389-3402; Altschul (1993) J. Mol. Evol. 36:290-300; Altschul (1990) J. Mol. Biol. 215 (403-410) が挙げられる。核酸配列のための BLASTN プログラムは、初期設定として、ワード長 (W) 11、期待値 (E) 10、M = 5、N = 4、及び両鎖の比較を使用する。BLOSUM62 スコアリングマトリックス (Henikoff (1989) PNAS 89:10915) は、アラインメント (B) 50、期待値 (E) 10、M = 5、N = 4、及び両鎖の比較を使用する。

【0154】

核酸配列中のヌクレオチド残基が所与のヌクレオチド配列中の特定の位置に対応するかどうかを決定するために、当業者は、当技術分野で周知の手段及び方法、例えば、手作業による又はここに言及されるようなコンピュータープログラムを使用することによるアラインメントを使用することができる。例えば、Basic Local Alignment Search Tool BLAST を意味する BLAST 2.0 (Altschul (1997), 上掲; Altschul (1993), 上掲; Altschul (1990), 上掲) を、局所配列アラインメントを検索するために使用することができる。上述の BLAST は、配列同一性を決定するための、ヌクレオチド配列のアラインメントを生成する。アラインメントの局所的性質のために、BLAST は、完全な一致の決定又は類似配列の同定において特に有用である。BLAST アルゴリズム出力の基礎的な単位は、High-scoring Segment Pair (HSP) である。HSP は、局所的に最大のアラインメントを有し、且つユーザによって設定された閾値又はカットオフスコアをそのアラインメントスコアが満たす又は超える、任意であるが等しい長さの二つの配列断片からなる。BLAST 手法は、問い合わせ配列とデータベース配列の間の HSP を探し、見つかったすべての一致の統計的有意性を評価し、ユーザが選択した有意性の閾値を満たす一致のみを報告する。パラメーター E は、データベース配列の一致を報告するための統計的に有意な閾値を確立する。E は、データベース検索全体の文脈内での HSP (又は HSP の組) の偶発的発生の予測頻度の上限と解釈される。その一致が E を満たすすべてのデータベース配列が、プログラムの出力において報告される。

【0155】

BLAST (Altschul (1997), 上掲; Altschul (1993), 上掲; Altschul (1990), 上掲) を用いるアナログコンピューター技術は、GenBank 又は EMBL といったヌクレオチドデータベース内で同一又は関連分子を検索するために使用される。この分析は、複数の膜に基づくハイブリダイゼーションよりずっと速い。加えて、コンピュータ

10

20

30

40

50

一検索の感度は、いずれかの特定の一致が完全一致として分類されるか又は類似として分類されるかを決定するために修正することができる。検索の基礎は：

$$\% \text{ 配列同一性} \times \% \text{ 最大 BLAST スコア} / 100$$

と定義される積のスコアであり、二つの配列間の同一性の程度及び配列一致の長さの両方を考慮する。例えば、積スコア 40 の場合、一致は 1 - 2 % の誤差の範囲内で正確であり、70 の場合、一致は正確であろう。類似の分子は通常、積スコア 15 から 40 を示すものを選択することにより同定されるが、それよりも低いスコアも関連分子を同定しうる。配列アラインメントを生成できるプログラムの別の例は、当技術分野で既知の、CLUSTAL W コンピュータープログラム (Thompson (1994) Nucl. Acids Res. 22:4673-4680) 又は FASTDB (Brutlag (1990) Comp. App. Biosci. 6:237-245) である。

10

【0156】

一般に、ここで使用される用語「抗体」、「抗体」又は「その機能的等価物」は、当技術分野において認識される用語であり、既知の抗原、特に免疫グロブリン分子、及び免疫グロブリン分子の免疫学的に活性の部分に結合する分子又は分子の活性断片、即ち免疫特異的に抗原に結合する結合部位を含む分子を指すものと理解される。免疫グロブリンは、原則的に、任意のタイプ (IgG、IgM、IgD、IgE、IgA 及び IgY) 又はクラス (IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1 及び IgA2) 又はサブクラスの免疫グロブリン分子でありうる。

【0157】

「抗体」は、本発明の範囲内にモノクローナル抗体、ポリクローナル、キメラ、単鎖、二重特異性、サル化、ヒト及びヒト化抗体、並びにそれらの活性断片を含むことを意図している。既知の抗原に結合する分子の活性断片の例には、Fab 免疫グロブリン発現ライブラリーの生成物、及び上述の抗体及び断片のいずれかのエピトープ結合断片を含む Fab 及び F(ab')2 断片が含まれる。

20

【0158】

これら活性断片は、多数の技術により、特定の抗体（例えばオビヌツスマブ）から誘導することができる。例えば、精製されたモノクローナル抗体を、ペプシンなどの酵素で切断し、HPLC ゲル濾過に供することができる。Fab 断片を含む適切な画分は次いで、膜ろ過などにより収集及び濃縮することができる。抗体の活性断片の単離のための一般的技術のさらなる記載については、例えば、Khaw, B. A. et al. J. Nucl. Med. 23:1011-1019 (1982); Rousseaux et al. Methods Enzymology, 121:663-69, Academic Press, 1986 を参照のこと。

30

【0159】

「ヒト化抗体」は、その CDR が非ヒトドナーの免疫グロブリンに由来し、残りの分子の免疫グロブリン由来部分は一（又は複数）のヒト免疫グロブリンに由来する、改変された抗体の一つのタイプを指す。

【0160】

ヒト化抗体はさらに、そのフレームワーク領域のうちの一又は複数がヒト（又は靈長類）のアミノ酸を有する可変領域を有する抗体を指す。加えて、フレームワーク支持残基は、結合親和性を保存するように変更されてもよい。「ヒト化抗体」を取得するための方法は当業者に周知である。（例えば、Queen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86:10029-10032 (1989), Hodgson et al., Bio/Technology, 9:421 (1991) 参照）。

40

【0161】

「ヒト化抗体」は、例えば、ウサギなどの大型動物における親和性成熟ヒト様ポリクローナル抗体の生成を可能にする新規の遺伝子工学的手法により取得することもできる（<http://www.rctech.com/bioventures/therapeutic.php>）。

【0162】

用語「モノクローナル抗体」は、やはり当技術分野でよく認識されており、单一のクローニングから研究室において大量生産され、且つ一つの抗原しか認識しない抗体を指す。モノクローナル抗体は、典型的には、通常短命な、抗体生成 B 細胞を、がん細胞などの急速に

50

増殖する細胞（時に「不死化」細胞と呼ばれる）に融合することにより作製される。その結果得られるハイブリッド細胞、又はハイブリドーマは、急速に増殖し、大量の抗体を生成するクローンをつくりだす。

【0163】

用語「抗原」は、生物体、特に動物、さらに詳細にはヒトを含む哺乳動物に免疫応答を誘導することのできる実体又はその断片を指す。この用語は、抗原性又は抗原決定基を担う免疫原及び領域を含む。

【0164】

ここで使用される用語「可溶型」は、水溶液に部分的に又は完全に溶解することを意味する。

10

【0165】

ここで使用される用語「免疫原性」は、免疫原性剤に対して向けられた抗体、T細胞及びその他の反応性免疫細胞の生成を誘導又は増強し、ヒト又は動物における免疫応答に貢献する物質を指す。

【0166】

用語「ハイブリドーマ」は、当技術分野で認識されており、抗体生成細胞と不死化細胞、例えば多発性骨髄腫細胞との融合により生成される細胞を指すと当業者により理解される。このハイブリッド細胞は、抗体の連続的供給を生成することができる。融合の方法のさらに詳細な記載については、上記「モノクローナル抗体」の定義を参照されたい。

【0167】

一実施態様において、オビヌツズマブの機能的等価物は、オビヌツズマブ自体の定常重鎖領域（例えば配列番号5のアミノ酸位120から449）、又はオビヌツズマブ自体の定常軽鎖領域（例えば配列番号6のアミノ酸位116から219）、又はオビヌツズマブ自体の定常重鎖及び軽鎖領域の両方を含むと想定される。オビヌツズマブの機能的等価物に含まれる定常重鎖及び/又は軽鎖領域のアミノ酸配列は、オビヌツズマブ自体の定常重鎖及び/又は軽鎖領域のアミノ酸配列と100%同一でありうる。しかしながら、同配列は、このようなアミノ酸配列（複数可）といくらか異なってもよい。例えば、同配列は、オビヌツズマブ自体の対応のアミノ酸配列と少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%同一でありうる。しかしながら、このような変異体の定常重鎖及び/又は軽鎖領域はそれぞれ、依然としてオビヌツズマブ及びオビヌツズマブの機能的等価物それぞれの関連する特徴（詳細については上記参照）、特にここで定義されるように糖改変されているという特徴に寄与し、ここに定義されるADC活性の有意により高いレベルに寄与していると想定される。

20

【0168】

最も好ましくは、本発明により使用される抗体は、オビヌツズマブ自体である（GazyvaTM / GazyvaroTM 及びGA101としても知られる；WHO Drug Information 27(1), 2013, 90, Recommended INN: List 69）。既述のように、オビヌツズマブは、当技術分野で周知であり、例えばE P - B 1 2 3 8 0 9 1 0 及び国際公開第2005/044859号に記載されている。オビヌツズマブは以下の構造を有する：

30

40

50

重鎖

QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYAFS YSWINWVRQA PGQGLEWMGR 50
 IFPGDGDTDY NGKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARNV 100
 FDGYWLVYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 150
 YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTQTY 200
 ICNVNKHPSN TKVDKKVEPK SCDKHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 250
 DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAAK TKPREEQYNS 300
 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 350
 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESENQPE NNYKTPPPV 400
 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK 449

10

軽鎖

DIVMTQTPLS LPVTPGEPAS ISCRSSKSSL HSNGITYLYW YLQKPGQSPQ 50'
 LLIYQMSNLV SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCAQNLELP 100'
 YTFGGGTKE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK 150'
 VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKKHVYACE 200'
 VTHQGLSSPV TKSFRNRGEC 219'

ジスルフィド架橋の位置

22-96 22"-96" 23'-93' 23""-93"" 139'-199' 139""-199"" 146-202 146"-202"
 219'-222 219""-222" 228-228" 231-231" 263-323 263"-323" 369-427 369"-427"

グリコシル化部位

H CH₂ N84.4
 299, 299" (二分非フコシル化オリゴ糖で濃縮)

20

【 0 1 6 9 】

抗体リツキシマブ（医薬製品名：MabThera（登録商標）；Rituxan（登録商標）としても知られる）も当技術分野で既知である。それについては、例えばEP-B11005870（例えば図4及び5）に記載がある。リツキシマブの重鎖のアミノ酸配列は、配列番号9に記載されている。リツキシマブの軽鎖のアミノ酸配列は、配列番号10に記載されている。

【 0 1 7 0 】

本発明によれば、当業者であれば、患者が、リツキシマブを用いた治療（特に化学療法と組み合わせて、具体的にはCHOP化学療法と組み合わせて）と比較して、オビヌツズマブを用いた治療（特に化学療法と組み合わせて、具体的にはCHOP化学療法と組み合わせて）に有利に応答するかどうかを容易に評価することができる。特に、治療の臨床成果又は臨床エンドポイントは、この点で評価することができる。この点で評価されうる臨床成果／臨床エンドポイントは、当業者に利用可能であり、例えば、Goede（上掲）、Owen（Expert Opin. Biol. Ther. 12(3), 2012, 343-51）及びIllidge（Expert Opin. Biol. Ther. 12(5), 2012, 543-5）と実施例に記載されている。

30

【 0 1 7 1 】

本発明によって評価される臨床成果の好ましい例は、無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）及び／又は無再発生存期間（EFS）である。本発明による、リツキシマブを上回るオビヌツズマブの優位性も、一又は複数の臨床エンドポイントに基づいて決定されうる。原則的には、本発明によれば、臨床成果という用語は、治療の間のある時間に言及していると想定され、臨床エンドポイントという用語は、治療の最後（又は後）の時間に言及していると想定される。本発明によれば、臨床エンドポイントは、一次臨床エンドポイントでありうる。特定の、但し非限定的な臨床成果及び臨床エンドポイントは、実施例において記載される。

40

【 0 1 7 2 】

当業者であれば、所与の臨床成果が本発明により改善したかどうか、即ちリツキシマブを用いた治療と比較して改善したかどうかを容易に決定することができる。例えば、この文脈における「改善」とは、臨床成果（オビヌツズマブ／オビヌツズマブの機能的等価物

50

(特に化学療法と組み合わせて、具体的にはC H O P 化学療法と組み合わせて)を用いた治療の結果得られる)が、相当するリツキシマブを用いた治療(特に化学療法と組み合わせて、具体的にはC H O P 化学療法と組み合わせて)の結果得られる臨床成果と比較して、少なくとも3%高い、少なくとも5%高い、少なくとも7%高い、少なくとも10%高い、少なくとも15%高い、少なくとも20%高い、少なくとも25%高い、少なくとも30%高い、少なくとも40%高い、少なくとも50%高い、少なくとも75%高い、少なくとも100%高い、又は少なくとも120%高いことを意味する。

【0173】

臨床成果 / 臨床エンドポイントを評価する時点は、当業者により容易に決定されうる。原則的には、それは、二回の治療の間の臨床成果 / 臨床エンドポイントの差(オビヌツズマブ治療対リツキシマブ治療)が(有意に)明白になる一の時点において決定される。この時間は、例えば、治療開始後少なくとも1カ月、少なくとも2カ月、少なくとも3カ月、少なくとも6カ月、少なくとも12カ月、少なくとも18カ月、少なくとも24カ月、少なくとも30カ月、少なくとも36カ月、少なくとも42カ月、又は少なくとも48カ月である。

10

【0174】

好ましくは、本発明により治療される(D L B C L)患者は、ヒト患者 / ヒトである。

【0175】

最も好ましくは、本発明により治療される(D L B C L)患者は、1L D L B C Lヒト患者である。これは、D L B C L患者が治療歴のないD L B C L患者であることを意味する。

20

【0176】

しかしながら、原則的には、他の患者、例えば非ヒト患者、例えば、ペット(例えばイヌ、ネコ、ウサギ、ラット又はマウス)、家畜(例えばウシ、ブタ、ヒツジ)、ウマ又はポニー又は鳥(例えばニワトリ、ダチョウ、オウム)も本発明により治療されてよい。他の恒温動物も本発明により治療されうる。

【0177】

上述のように、特に、本発明の文脈では、ここに定義される患者が、リツキシマブを用いた治療(特に化学療法と組み合わせて、具体的にはC H O P 化学療法と組み合わせて)と比較して改善された臨床成果に到達することにより、オビヌツズマブを用いた治療(特に化学療法と組み合わせて、具体的にはC H O P 化学療法と組み合わせて)に応答することが想定される。

30

【0178】

本発明の文脈で使用される抗体(即ちオビヌツズマブ又はその機能的等価物)は、さらなる薬剤と組み合わせて投与されうる。例えば、一又は複数の追加の他の細胞傷害性剤又は化学療法剤、又はそのような薬剤の効果を増強する電離放射線が、共投与されうる; 例えば、それぞれの例について、E P - B 1 2 3 8 0 9 1 0、国際公開第2 0 0 5 / 0 4 4 8 5 9号、国際公開第2 0 1 5 / 0 6 7 5 8 6号及び国際公開第2 0 1 6 / 2 0 7 3 1 2号を参照されたい。

【0179】

用語「と組み合わせて投与」又は「共投与」、「「共投与する」、「併用療法」又は「併用治療」は、例えば別々の製剤 / 適用(又は単一の製剤 / 適用)としての、ここに記載される抗体と、ここに記載される他の薬剤(複数可)との投与を指す。共投与は、同時であっても、又は任意の順序で順次的であってもよいが、両方(又はすべて)の活性剤がそれらの生物活性を同時に発揮する期間があることが好ましい。前記抗体及び前記さらなる薬剤(複数可)は、例えば連続的注入により、同時に又は順次的に(例えば静脈内(i.v.))投与される。両方の治療剤が順次的に共投与されるとき、二回の別々の投与において同日に投与される用量、又は薬剤の一方は、1日目に投与することができ、二回目は2から7日目、好ましくは2から4日目に投与することができる。このように、一実施態様では、用語「順次的に」は、第1の成分の用量から(約)7日以内を、好ましくは第1

40

50

の成分の用量から（約）4日以内を意味し；用語「同時に」は同じ時点を意味する。抗体及び／又はさらなる薬剤（複数可）の維持量に関する用語「共投与」は、それら維持量が、治療サイクルが両方の薬物について適切であれば同時に、例えば毎週、共投与可能であること、又は例えばさらなる薬剤が、例えば毎回1日目から3日目まで投与され、前記抗体が毎週投与されることを意味する。或いは、維持量は、一日以内又は七日以内に、順次的に共投与される。

【0180】

抗体に加えて、任意選択的に他の薬剤（複数可）と組み合わせて、化学療法剤（複数可）又は標的療法を投与することができる。

【0181】

共投与可能なそのような追加の化学療法剤には、限定されないが、アルキル化剤を含む抗腫瘍性薬剤を含み、これには、ナイトロジエンマスター、例えばメクロレタミン、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファラン及びクロラムブシル；ニトロソウレア類、例えばカルムスチン（B C N U）、ロムスチン（C C N U）、及びセムスチン（メチル-C C N U）；テモダール（T M）（テモゾロマイド）、エチレンイミン／メチルメラミン、例えばトリエチレンメラミン（T E M）、トリエチレン、チオリンアミド（チオテパ）、ヘキサメチルメラミン（H M M、アルトレタミン）；スルホン酸アルキル、例えばブスルファン；トリアジン、例えばダカルバジン（D T I C）；葉酸アナログ、例えばメトトレキサート及びトリメトトレキサート、ピリミジンアナログ、例えば5-フルオロウラシル（5 F U）、フルオロデオキシリビン、ゲムシタビン、シトシンアラビノシド（A r a C、シタラビン）、5-アザシチジン、2，2'-ジフルオロデオキシチジン、プリンアナログ、例えば；6-メルカプトプリン、6-チオグアニン（t h i o g u a m n e）、アザチオプリン、T - デオキシコホルマイシン（ペントスタチン）、エリトロヒドロキシノニルアデニン（E H N A）、リン酸フルダラビン、及び2-クロロデオキシアデノシン（クラドリビン、2 - C d A）を含む代謝拮抗薬；抗有糸分裂薬、例えばパクリタキセル、ビンプラスチン（V L B）、ビンクリスチン、及びビノレルビンを含むビンカアルカロイド、タキソテール、エストラムスチン、及びリン酸エストラムスチンを含む天然物；ピポドフィロトキシン、例えばエトポシド及びテニポシド；抗生物質、例えばアクチノマイシンD、ダウノマイシン（ルビドマイシン）、ドキソルビシン、ミトキサントロン、イダルビシン、ブレオマイシン、プリカマイシン（ミトラマイシン）、マイトマイシンC、及びアクチノマイシン；酵素、例えばL - アスパラギナーゼ；生物学的応答修飾剤、例えばインターフェロン - アルファ、I L - 2、G - C S F 及びG M - C S F；白金配位錯体、例えばオキサリプラチン、シスプラチン及びカルボプラチン、アントラセンジオン、例えばミトキサントロン、置換尿素、例えばヒドロキシリニア、N - メチルヒドラジン（M I H）及びプロカルバジンを含むメチルヒドラジン誘導体、副腎皮質抑制剤、例えばミトタン（o、p - D D D）及びアミノグルテチミドを含む様々な薬剤；副腎皮質ステロイドアンタゴニスト、例えばプレドニゾンとその等価物、デキサメタゾン及びアミノグルテチミドを含むホルモン及びアンタゴニスト；ジェムザール（T M）（ゲムシタビン）、プロゲスチン、例えばカプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、メドロキシプロテステロンアセテート及び酢酸メgestroール；エストロゲン、例えばジエチルスチルベストロール及びエチニルエストラジオール等価物；抗エストロゲン、例えばタモキシフェン；テストステロンプロピオナート及びフルオキシメステロン／等価物を含むアンドロゲン；抗アンドロゲン、例えばフルタミド、ゴナドトロピン放出ホルモンアナログ及びロイプロリド；及び非ステロイド性抗アンドロゲン、例えばフルタミドが含まれる。ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、脱メチル化剤（例えばV i d a z a）及び転写抑制解放（A T R A）療法を含むがこれらに限定されない後成的機序を標的とする療法も、抗原結合タンパク質と組み合わせることができる。一実施態様では、化学療法剤は、タキサン（例えばパクリタキセル（タキソール）のような）、ドセタキセル（タキソテール）、修飾されたパクリタキセル（例えば、アブラキサン及びオパキシオ）、ドキソルビシン、スニチニブ（ステント）、ソラフェニブ（ネクサバール）、及び他の多種キナーゼ阻害剤、オキサリプラチン、シ

10

20

30

40

50

スプラチニン及びカルボプラチニン、エトポシド、ゲムシタビン、並びにビンプラスチニンからなる群より選択される。一実施態様では、化学療法剤は、タキサン（例えばタキソール（パクリタキセル）、ドセタキセル（タキソテール）、修飾されたパクリタキセル（例えばアブラキサン及びオパキシオ）など）からなる群より選択される。一実施態様では、追加的化学療法剤は、5 - フルオロウラシル（5 - FU）、ロイコボリン、イリノテカン、又はオキサリプラチニンから選択される。一実施態様では、化学療法剤は、5 - フルオロウラシル、ロイコボリン及びイリノテカン（FOLFIGIRI）である。一実施態様では、化学療法剤は、5 - フルオロウラシル、及びオキサリプラチニン（FOX）である。

【0182】

好ましい一実施態様では、ここに定義される抗体（即ちオビヌツスマブ及びその機能的等価物）は、化学療法と組み合わせて、例えばCHOP化学療法と共に（さらに好ましい）、又はCHOEP化学療法、CHOP-14化学療法若しくはACVBP化学療法のようなCHOP化学療法の変形例と組み合わせて投与することができる（例えば、以下の実施例、並びにEP-B1 2380910、国際公開第2005/044859号及びScott, 2014及び2015（上掲）参照）。したがって、好ましい一実施態様では、共投与される追加の化学療法剤は、シクロホスファミド、ヒドロキシダウノルビシン、オンコビン（Oncovine）、プレドニゾン又はプレドニゾロンと、任意選択的にエトポシドからなる群より選択される。

【0183】

本発明の文脈で使用される抗体は、組成物、特に薬学的組成物に含めることができる。薬学的組成物は、薬学的に許容される担体を含むことができる。

【0184】

適切な薬学的組成物及び薬学的に許容される担体は、当技術分野で既知であり、例えば、EP-B1 2380910、国際公開第2005/044859号、国際公開第2015/067586号及び国際公開第2016/207312号に記載されている。

【0185】

したがって、別の態様では、任意選択的に薬学的に許容される担体と一緒に製剤化された、ここに定義される抗体又はその抗原結合部分を含む組成物、例えば薬学的組成物が、本発明により用いられると想定される。

【0186】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」には、生理学的に適合する、任意の及びすべての溶媒、分散媒、コーティング、抗細菌剤及び抗真菌剤、等張剤並びに吸収／再吸収遅延剤などが含まれる。好ましくは、薬学的組成物及び担体はそれぞれ、注射又は点滴に適している。

【0187】

薬学的に許容される担体には、滅菌水溶液又は分散液、及び滅菌注射溶液若しくは分散液の調製用の滅菌粉末が含まれる。薬学的に活性な物質のためのこのような媒体及び薬剤の使用は、当技術分野で既知である。水に加えて、担体は、例えば等張緩衝生理食塩水とすることができます。

【0188】

許容可能な担体、賦形剤又は安定剤は、用いられる投与量及び濃度でレシピエントに対して非毒性であり、リン酸塩、クエン酸塩及び他の有機酸のようなバッファー；アスコルビン酸及びメチオニンを含む抗酸化剤；防腐剤（例えば、オクタデシルジメチオルベンジルアンモニウムクロリド；ヘキサメトニウムクロリド；ベンザルコニウムクロリド、ベンゼトニウムクロリド；フェノール、ブチル又はベンジルアルコール；アルキルパラベン、例えば、メチル又はプロピルパラベン；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール；3 - ペンタノール；及びm - クレゾール）；低分子量（約10残基未満）のポリペプチド；タンパク質、例えば血清アルブミン、ゼラチン又は免疫グロブリン；親水性ポリマー、例えばポリビニルピロリドン；アミノ酸、例えばグリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン又はリジン；グルコース、マンノース又はデキストリンを含

10

20

30

40

50

む、单糖類、二糖類及び他の炭水化物；キレート剤、例えばEDTA；糖類、例えばスクロース、マンニトール、トレハロース又はソルビトール；塩形成対イオン、例えばナトリウム、金属錯体（例えばZn-タンパク質錯体）；及び／又はTWEEN™、PLURONICS™若しくはポリエチレングリコール（PEG）などの非イオン性界面活性剤を含むことが想定される。

【0189】

本発明の組成物は、当技術分野において知られている多様な方法により投与されうる。当業者により認識されているように、投与経路及び／又は投与様式は、所望の結果に応じて変化するだろう。

【0190】

選択された投与経路に関わらず、適切な水和形態で使用されうる本発明の化合物、及び／又は本発明の薬学的組成物は、当業者に知られている一般的な方法により薬学的に許容される剤形に製剤化される。

【0191】

適切に適合されて本発明により用いることのできる例示的抗体製剤は、国際公開第98/56418号にも記載されている。この公報には、2-8で二年の最短貯蔵寿命を有する、40mg/mLの抗体、25mMのアセテート、150mMのトレハロース、0.9%のベンジルアルコール、0.02%のポリソルベート20（pH5.0）を含む液体マルチドーズ製剤が記載されている。別の抗体製剤は、9.0mg/mLの塩化ナトリウム、7.35mg/mLのクエン酸ナトリウム二水和物、0.7mg/mLのポリソルベート80、及び滅菌注射用水（pH6.5）中、10mg/mLの抗体を含んでいる。

10

【0192】

本発明の薬学的組成物中の有効成分の実際の用量レベルは、患者（の有効量）に対して毒性でなく、特定の患者、組成物、及び投与様式に関して所望の治療的応答を達成するために効果的な有効成分の量を得るために、多様であってよい。選択された用量レベルは、使用される本発明の特定の組成物、又はそのエステル、塩若しくはアミド、投与経路、投与時間、使用される特定の化合物の排泄速度、使用される特定の組成物と併用して用いられる他の薬物、化合物及び／又は物質、治療される患者の年齢、性別、体重、状態、全身健康状態、及び既往歴、並びに医学の技術分野において周知である同様の要因を含む多様な薬物動態因子に依存するであろう。

20

【0193】

用語「治療方法」又はこの同義語は、例えばDLBCL、及びここに定義される患者にそれぞれ適用されるとき、例えば、患者におけるDLBCL細胞の数を減少又は消滅させるように、又はDLBCL腫瘍の症候を緩和するように設計された手順又は作用過程を指す。しかしながら、DLBCLの「治療方法」は、DLBCL腫瘍細胞が、実際に消滅すること、細胞の数が実際に減少すること、又はDLBCL腫瘍の症候が実際に緩和されることを、必ずしも意味しなくてもよい。しばしば、成功の確率が低くても、患者の既往歴や推定生存期間を前提として、特にリツキシマブ治療と比較して、総合的に有効な作用過程を誘導するとみなされるDLBCLの治療方法が実施されるであろう。

30

【0194】

例えば、研究者、獣医、医師若しくは他の臨床家が求める組織、系、動物若しくはヒトの、生物学的又は医学的奏功を引き出すであろうそれぞれの化合物又は組み合わせの量である「治療的有効量」（又は単に「有効量」）で、抗体が患者に投与されることは自明である。

40

【0195】

（共）投与の量及び（共）投与のタイミングは、治療される患者のタイプ（人種、性別、年齢、体重など）及び状態、並びに治療される疾患又は状態の重症度に依存する。抗体と、任意選択的なさらなる薬剤は、単回で、又は一連の治療にわたって、例えば同日又は翌日に、患者に対して適切に（共）投与される。

【0196】

50

疾患のタイプ及び重症度に応じて、ここに定義される抗体の約 0.1 mg / kg から 50 mg / kg (例えば 0.1 - 20 mg / kg) が、患者に対する共投与のための初回候補投与量である。

【 0197 】

オビヌツズマブ / オビヌツズマブの機能的等価物 (さらに詳細には G - C H O P) のための投与スキーム (投与経路及び投薬量を含む) の特定の、但し非限定的な例は、実施例により記載及び提供される (特に G O Y A 試験の文脈で適用される試験設計及び治療を詳細に記載する実施例 1 及び実施例 2)。当業者は、必要であれば容易に、本発明により適切でありうる他のあらゆる G 投与スキームに、G 投与スキームのこの実施例を適合することができます。

10

【 0198 】

本発明により用いられる抗体及び薬学的組成物はそれぞれ、取扱説明書又は指示リーフレットと一緒に提供されてもよい。取扱説明書 / リーフレットは、本発明により D L B C L 及びここに定義される患者を治療する方法に関する当業者 / 主治医のための手引きを含むことができる。例えば、取扱説明書 / リーフレットは、ここに記載される投与様式 / 投与レジメン (例えば投与経路、投与計画、投与時間、投与頻度) に関する手引きを含むことができる。特に、取扱説明書 / リーフレットは、治療される患者、即ちここに定義される患者に関する情報を含むことができる。原則的には、オビヌツズマブ、治療される患者、投与様式 / 投与レジメン (投薬量などを含む) などに関する本明細書の他の部分の記載が、取扱説明書 / リーフレットに含まれうる。

20

【 0199 】

本発明の文脈で用いられる好ましい試料は、患者の腫瘍組織に由来する (例えば生検として)。例えば、ホルマリン固定又は / 好ましくは及びパラフィン包埋腫瘍組織を用いることができる (例えば対象スライド上の腫瘍組織の切片)。しかしながら、他の試料、例えば、他の組織、血液試料、血清試料、又は他の体液試料などの切片 / 生検が本発明の文脈で用いられることも想定される。

【 0200 】

本明細書には、特許 / 特許出願を含む複数の文献が引用されている。これら文献の開示内容は、本発明の特許性に関連すると考慮されないが、それらの全体が参照によりここに包含される。さらに詳細には、すべての引用文献が、各個別の文献が特異的に及び個別に参照により包含されることが示されるのと同じ程度に、参照によりここに包含される。

30

【 0201 】

これより、本発明について、添付図面及び実施例を参照することにより記載するが、それらは本発明の範囲を限定するものではない。

【図面の簡単な説明】

【 0202 】

【図 1】 G O Y A における患者の内訳。* 中止は、試験 (抗体) 治療を中止した患者を指す。† 各群の中位観察時間は 29 カ月であった ; 治療の完了は、試験 (抗体) 治療を完了した患者を指す。患者は、I P I スコア (低 / 低 - 中、高 - 中、及び高リスク) 、C H O P サイクル (8 対 6) の予定期数、及び地域 (西欧、東欧、南米及び中米、北米、アジア、並びにその他) による無作為化において階層化された。G - C H O P 、オビヌツズマブ + シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、及びプレドニゾン / プレドニゾロン ; R - C H O P 、リツキシマブ + シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、及びプレドニゾン / プレドニゾロン。

40

【図 2】 G O Y A における P F S 及び O S のカプラン・マイヤー推定。(A) 治療による治験責任医師評価 P F S (主要評価項目)、治療意図集団、(B) 治療による O S 、治療意図集団 (C) 起始細胞データを有する患者の起始細胞サブタイプ (試験治療に関係なく) による治験責任医師評価 P F S 。A B C 、活性化 B 細胞様 ; C I 、信頼区間 ; G C B 、胚中心 B 細胞様 ; G - C H O P 、オビヌツズマブ + シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、及びプレドニゾン ; H R 、ハザード比 ; O S 、全生存期間 ; P F S 、

50

無増悪生存期間；R - C H O P、リツキシマブ+シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、及びプレドニゾン。

【図3】GOYA患者のサブグループにおける治験責任医師評価PFSの非階層化ハザード比。(A)無作為化階層化因子及び(B)ベースライン特性。ABC、活性化B細胞様；C I、信頼区間；DLBC L、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫；ECOG PS、米国東海岸癌臨床試験グループのパフォーマンスステータス；GCB、胚中心B細胞様；G - C H O P、オビヌツズマブ+シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、及びプレドニゾン；IPI、国際予後指標；KM、カプラン・マイヤー；PFS、無増悪生存期間；R - C H O P、リツキシマブ+シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、及びプレドニゾン。*節外関連のeCRFで「yes」がチェックされた症例；節外部0を有する14名の患者は誤ってチェックした。

【図4】GOYAにおいてBCL2転座患者に見られたGaz yvaの有用性

【図5】GOYAにおいてBCL2タンパク質発現陽性患者に見られたGaz yvaの有用性

【図6】GOYAにおいてBCL2タンパク質発現陽性であるBCL2転座患者に見られたGaz yvaの有用性GOYAにおけるBCL2 IHC(陽/陰)及びBCL2 FISH(陽/陰)により定義された治療効果の評価(四通り)。Gaz yvaの優位性はBCL2 IHC+/FISH+患者に特異的であることが示された。

【図7A】GOYAにおいて線形予測子スコアの様々なカットオフにより定義されるGCBのサブグループにおけるGaz yvaの有用性：FOREST Plot 25% - 36%カットオフ(%) 強GCB GOYA患者におけるHR*(95% CI) - PFS : 0.33 [0.18 - 0.63]、p値 = 0.0007 強GCB患者は、LPS < 749であるGOYAの全DLBC L患者の25%(n = 233 / 933)に相当する。強GCB患者は、GOYAのGCB患者の43%(n = 233 / 540)を占める。

【図7B】GOYAにおいて線形予測子スコアの別のカットオフにより規定されるGCBのサブグループにおけるGaz yvaの有用性：FOREST Plot 25% - 50%カットオフ(%)。 強GCB GOYA患者におけるHR*(95% CI) - PFS : 0.33 [0.18 - 0.63]、p値 = 0.0007 強GCB患者は、LPS < 749であるGOYAの全DLBC L患者の25%(n = 233 / 933)に相当する。強GCB患者は、GOYAのGCB患者の43%(n = 233 / 540)を占める。

【図7C】GOYAにおいてさらに別の線形予測子スコアのカットオフにより規定されるGCBのサブグループにおけるGaz yvaの有用性：LPSカットオフ<749における主要評価項目(INV-PFS)に関する強GCBサブグループでのGaz yvaの有用性 強GCB GOYA患者におけるHR*(95% CI) - PFS : 0.33 [0.18 - 0.63]、p値 = 0.0007 強GCB患者は、LPS < 749であるGOYAの全DLBC L患者の25%(n = 233 / 933)に相当する。強GCB患者は、GOYAのGCB患者の43%(n = 233 / 540)を占める。

【図8】GOYAにおいてBCL2転座及びBCL2タンパク質発現陽性であるGCB患者に見られたGaz yvaの有用性

【図9-1】GOYAにおいてCD58変異患者及び/又は低CD58遺伝子発現を有する患者に見られたGaz yvaの有用性

【図9-2】GOYAにおいてCD58変異患者及び/又は低CD58遺伝子発現を有する患者に見られたGaz yvaの有用性

【図10】COO分析(N=xx)による、バイオマーカー評価可能患者の無増悪生存期間に対する、R - C H O Pを上回るG - C H O Pの有用性のLPSカットオフの多変量シミュレーション最適化 GOYA元データにおける強GCB治療効果のLPSカットオフ最適化*治療に合わせて調整された多変量HR、国際予後指標、化学療法サイクルの数(6又は8)、及び地域。青線、HRのポイント推定、黄線、95% CI；CI、信頼区間；COO、起始細胞；HR、ハザード比；LPS、線形予測子スコア。

【図11】GOYAにおける強GCB患者[#]の分子的特徴づけ強GCB患者は、有意に高

10

20

30

40

50

いFL体細胞突然変異ホールマークの保有率を有している。(A) FL体細胞突然変異ホールマーク*（いずれかの変異型）の保有率(B) BCL2転座†の保有率#他のバイオマーカーが、弱GCBから強GCBを特徴づけるために（保有率に有意な差は同定されなかった）：遺伝子発現、間質-1/2遺伝子シグネチャー、免疫応答1/2遺伝子シグネチャー、CD20、及びPTENにより；タンパク質発現、BCL2、MYC、及びBCL2/MYC二重発現者により；及び遺伝子転座、MYC転座及びBCL2/MYCに二重ヒットにより評価された。ABC、活性化B細胞；DLBCL、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫；FDR、偽発見率；FISH、蛍光in situハイブリダイゼーション；FL、濾胞性リンパ腫；GCB、胚中心B細胞；NGS、次世代シーケンシング。

【図12】ブートストラップ試料全体の最適LPSカットオフの分布「min.HRルール」を用いて同定された最適LPSの堅牢性及び一般化可能性をさらに試験するブートストラップ多変量シミュレーション　ブートストラップ試料全体の一番のピークはLPS = 725である。固有のピークを有するLPS分布は、治療効果シグナルの堅牢性を支持している。検証的試験の新規候補に示唆される最適LPSカットオフはLPS = 725である。-このOBRFにおいて提示されるバイオマーカー分析を含め、これまですべてのGOYAバイオマーカー分析は、強GCBを、<749(GOYAにおいて25%の患者)と定義した。-n = 725 < LPS < 749である4名の患者、すべてG-CHOP(発症1)

【図13】治療意図集団における次の抗リンパ腫治療(副次評価項目)までの時間のカプラン・マイヤー推定CI、信頼区間；G-CHOP、オビヌツズマブ+シクロホスファミド、ドキソルビシン、ピンクリスチン、及びプレドニゾン/プレドニゾロン；HR、ハザード比；R-CHOP、リツキシマブ+シクロホスファミド、ドキソルビシン、ピンクリスチン、及びプレドニゾン/プレドニゾロン。

【図14-1】COOデータを有する患者の治療群(COOサブタイプによってサブグループ分けされた)による治験責任医師評価PFSのカプラン・マイヤー推定(A)GCB；(B)ABC；(C)未分類。ABC、活性化B細胞様；CI、信頼区間；COO、起始細胞；GCB、胚中心B細胞様；G-CHOP、オビヌツズマブ+シクロホスファミド、ドキソルビシン、ピンクリスチン、及びプレドニゾン/プレドニゾロン；HR、ハザード比；R-CHOP、リツキシマブ+シクロホスファミド、ドキソルビシン、ピンクリスチン、及びプレドニゾン/プレドニゾロン。

【図14-2】COOデータを有する患者の治療群(COOサブタイプによってサブグループ分けされた)による治験責任医師評価PFSのカプラン・マイヤー推定(A)GCB；(B)ABC；(C)未分類。ABC、活性化B細胞様；CI、信頼区間；COO、起始細胞；GCB、胚中心B細胞様；G-CHOP、オビヌツズマブ+シクロホスファミド、ドキソルビシン、ピンクリスチン、及びプレドニゾン/プレドニゾロン；HR、ハザード比；R-CHOP、リツキシマブ+シクロホスファミド、ドキソルビシン、ピンクリスチン、及びプレドニゾン/プレドニゾロン。

【0203】

10

20

30

40

50

表1. ベースライン患者と疾患の特性（治療意図集団）

特性	G-CHOP (N=706)*	R-CHOP (N=712)*	
年齢中位数、年(範囲)	62.0(18-86)	62.0(18-83)	
男性-数(%)	369(52.3)	383(53.8)	10
地域-数(%)			
アジア	260(36.8)	258(36.2)	
西欧	211(29.9)	215(30.2)	
北米	109(15.4)	107(15.0)	
東欧	97(13.7)	99(13.9)	
その他	29(4.1)	33(4.6)	20
ECOG PS-数(%)	n=705	n=712	
0-1	618(87.7)	613(86.1)	
2-3	87(12.3)	99(13.9)	
Ann Arbor ステージ — 数(%)	n=706	n=711	
I 及び II	170(24.1)	171(24.0)	30
III 及び IV	536(75.9)	540(75.8)	
IPI リスク群 — 数(%)			
低/低—中	376(53.3)	409(57.4)	
高—中	221(31.3)	192(27.0)	
高	109(15.4)	111(15.6)	
予定化学療法サイクル — 数(%)			40

6	523(74.1)	526(73.9)	
8	183(25.9)	186(26.1)	
LDH 上昇 — 数(%)	n=705	n=708	
	415(58.9)	401(56.6)	
節外関連 - 数(%) [†]	484(68.6)	468(65.7)	10
巨大腫瘍病変($\geq 7.5\text{cm}$)— 数(%)	261/703(37.1)	262/710(36.9)	
起始細胞	n=471 [‡]	n=462 [‡]	
GCB	271(57.5)	269(58.2)	
ABC	125(26.5)	118(25.5)	
未分類	75(15.9)	75(16.2)	20

A B C、活性化B細胞様（サブグループ）；E C O G P S、米国東海岸癌臨床試験グループパフォーマンスステータス；G - C H O P、オビヌツズマブ+シクロホスファミド、ドキソルビシン、ピンクリスチニン、及びプレドニゾン／プレドニゾロン；G C B、胚中心B細胞様（サブグループ）；I P I、国際予後指標；L D H、乳酸デヒドロゲナーゼ；P E T、ポジトロン放射型断層撮影；R - C H O P、リツキシマブ+シクロホスファミド、ドキソルビシン、ピンクリスチニン、及びプレドニゾン／プレドニゾロン。

*別途指定のない限り、すべてのパラメーターに対し、G - C H O Pについてはn = 7 0 6及びR - C H O Pについてはn = 7 1 2。

[†] 節外関連のe C R Fで「y e s」がチェックされた症例；節外部位0を有する14名の患者は誤ってチェックした。

[‡] 4 8 5名の患者（G - C H O P、2 3 5；R - C H O P、2 5 0）についてはC O Oサブタイプ分類がなかった；これには、輸出免状がなかったことにより分析できなかった中国由来の試料が含まれる - これら試料の分析は、近い将来に予定されている。

【0 2 0 4】

表2. 有効性エンドポイントのまとめ（治療意図集団）

治験責任医師評価		
	G-CHOP エンドポイント N=706	R-CHOP N=712
中位観察時間、月(範囲)	29.0(0.1-56.6)	28.9(0.1-56.2)
治験責任医師評価 PFS(主要評価項目)	N=706	N=712
発症を有する患者、数(%)	201(28.5)	215(30.2)
3年 PFS、%	69.6	66.9
階層化 HR(95% CI)- P 値(ログランク検定)*	0.92(0.76-1.11)、P=.3868	
IRC 評価 PFS	N=706	N=712
発症を有する患者、数(%)	171(24.2)	186(26.1)
3年 PFS、%	72.5	70.6
階層化 HR(95% CI)、P 値(ログランク検定)*	0.89(0.72 から 1.10)、P=.2736	
OS	N=706	N=712
発症を有する患者、数(%)	126(17.8)	126(17.7)
3年 OS、%(95% CI)	81.2(77.9 から 84.1)	81.4(78.1 から 84.3)
階層化 HR(95% CI)*	1.00(0.78 から 1.28)	
治験責任医師評価 CR を有する患者における	n=397	n=369
DFS		
発症を有する患者、数(%)	77(19.4)	64(17.3)
階層化 HR(95% CI)*	1.27(0.91 から 1.77)	
治験責任医師評価 EFS	N=706	N=712
発症、数(%)	236(33.4)	250(35.1)

10

20

30

40

50

階層化 HR(95% CI)*	0.92(0.77 から 1.11)	
新規抗リバ [®] 腫治療開始までの時間	N=706	N=712
発症を有する患者、数(%)	213(30.2)	230(32.3)
3 年無再発の割合、%(95% CI)	69.9(66.2 から 73.2)	66.5(62.7 から 70.1)
階層化 HR(95% CI)*	0.92(0.76 から 1.11)	10
治療の最後における治験責任医師評価応答	n=669	n=665
(PET あり) [†]		
ORR		
割合、数(%)	518(77.4)	518(77.9)
パーセンテージ 差(95% CI)	-0.47(-5.01 から 4.08)	
CR		20
割合、数(%)	379(56.7)	396(59.5)
差(95% CI)	-2.90(-8.27 から 2.48)	
治療の最後における治験責任医師評価応答	N=706	N=712
(PET なし) [†]		
ORR		30
割合、数(%)	577(81.7)	572(80.3)
パーセンテージ 差(95% CI)	1.39(-2.76 から 5.54)	
CR		
割合、数(%)	248(35.1)	241(33.8)
差(95% CI)	1.28(-3.74 から 6.30)	

C I、信頼区間；C R、完全寛解；D F S、無疾患生存；E F S、無再発生存；G - C H O P、オビヌツズマブ+シクロホスファミド、ドキソルビシン、ピンクリスチン、及びプレドニゾン / プレドニゾロン；H R、ハザード比；I R C、独立審査委員会；O R R、全奏効率；O S、全生存期間；P E T、ポジトロン放射型断層撮影；P F S、無増悪生存期間；R - C H O P、リツキシマブ+シクロホスファミド、ドキソルビシン、ピンクリスチン、及びプレドニゾン / プレドニゾロン。

* 階層化因子は、国際予後指標スコア及びC H O Pサイクルの予定数（6又は8）であった。

† 改訂版応答基準に従う。 13

表3. 各グループにおいて $\geq 5\%$ の患者により報告されたグレード3-5を含むAE
及び重篤なAEのまとめ（基本語レベルで；安全性の解析対象集団）

	G-CHOP (N=704)、数(%)	R-CHOP (N=703)、数(%)		
理由を問わない死亡数	126(17.9)	122(17.4)		
AEのために試験から脱落した患者数	4(0.6)	3(0.4)		
少なくとも一つの以下を有する患者				
AE	683(97.0%)	657(93.5)		
グレード3-5のAE	519(73.7)	455(64.7)		
致死的転帰を有するAE*	41(5.8)	30(4.3)		
重篤なAE	300(42.6)	264(37.6)		
治療関連AE	639(90.8)	596(84.8)		
治療の中止につながるAE	84(11.9)	60(8.5)		
治療における用量減量につながる	145(20.6)	138(19.6)		
AE				
グレード3-5のAE	重篤なAE	グレード3-5のAE	重篤なAE	
血液及びリンパ系の障害				
少なくとも一つのAEを有する患者の総数	415(58.9)	135(19.2)	348(49.5)	113(16.1)
好中球減少症	325(46.2)	52(7.4)	268(38.1)	40(5.7)
発熱性好中球減少症	123(17.5)	81(11.5)	107(15.2)	72(10.2)
白血球減少	96(13.6)	10(1.4)	71(10.1)	5(0.7)

10

20

30

40

50

貧血	51(7.2)	9(1.3)	53(7.5)	6(0.9)	
感染及び寄生					
少なくとも一つの AE を有する患者	135(19.2)	121(17.2)	109(15.5)	94(13.4)	
の総数					10
肺炎	40(5.7)	40(5.7)	35(5.0)	32(4.6)	

A E、有害事象；G - C H O P、オビヌツズマブ + シクロホスファミド、ドキソルビシン、ピンクリスチン、及びプレドニゾン / プレドニゾロン；R - C H O P、リツキシマブ + シクロホスファミド、ドキソルビシン、ピンクリスチン、及びプレドニゾン / プレドニゾロン。

* 基本語として列挙される、各グループにおいて複数の患者に報告された致死的 A E は：G - C H O P 群において、敗血症性ショック（6名 [0 . 9 %] の患者）、肺炎（5名 [0 . 7 %] ）、死亡（原因不明；3名 [0 . 4 %] ）、肺塞栓（2名 [0 . 3 %] ）及び脳血管発作（2名 [0 . 3 %] ）、並びに R - C H O P 群において、肺炎（6名 [0 . 9 %] ）、敗血症（3名 [0 . 4 %] ）、脳血管発作（2名 [0 . 3 %] ）及び 死亡（原因不明；2名 [0 . 3 %] ）であった。

【 0 2 0 6 】

20

30

40

50

表4：強GCB及びその他すべての患者の臨床成績に対するG-CHO-P
及びR-CHO-Pの効果

多変量分析 HR(G 対 R)*[95% CI]; p 値 3 年生存率%)	強 GCB 患者 (n=233) R-CHOP:n=121 G-CHOP:n=112	他のすべての患者 (n=700) R-CHOP:n=341 G-CHOP:n=359
PFS	0.33[0.18-0.63]; p=0.0007 R:66%;G:88%	0.99[0.76-1.28]; p=0.9117 R:66%;G:66%
EFS	0.47[0.28-0.78]; p=0.00344 R:59%;G:80%	1.01[0.79-1.29]; p=0.9513 R:63%;G:62%
OS	0.41[0.20-0.87]; p=0.019 R:79%;G:92%	1.10[0.79-1.53]; p=0.582 R:81%;G:78%

* 治療群、国際予後指標、化学療法サイクルの数（6又は8）、及び地域について調整
C I、信頼区間；E F S、無再発生存；G C B、胚中心B細胞；H R、ハザード比；O S
、全生存期間；P F S、無増悪生存期間（治験責任医師評価）；y r、年

【0207】

10

20

30

40

50

表5. 試験薬への曝露

	G-CHOP (N=704)、数(%)	R-CHOP (N=703)、数(%)	
オビツズマブ又はリツキシマブの投与回数、中央値(範囲)	10(1-10)	8(1-8)	10
オビツズマブ又はリツキシマブの用量になんらかの変更のあった患者*	222(31.5)	210(29.9%)	
サイクル1においてオビツズマブ又はリツキシマブの用量に変更のあった患者*	192/702(27.4)	155/703(22.0)	20
1日目	39/651(6.0)	0	
8日目	41/624(6.6)	0	
15日目			
オビツズマブ又はリツキシマブの用量に>7日の遅れのあった患者	92(13.1)	64(9.1)	30
オビツズマブ又はリツキシマブの予定用量強度が $\geq 90\%$ であった患者	671(95.3)	697(99.1)	
			40
			50

以下の予定用量強度が $\geq 90\%$ であった患者

シクロホスファミド	642(91.3)	647(92.0)	
ドキソルビシン	631(89.8)	639(90.9)	
プレドニゾン	662(94.0)	643(91.5)	
ビンクリスチン	642(91.3)	625(88.9)	10

オビヌツズマブ又はリツキシマブへの曝露期間、週、 25.3(1-32) 25.3(0-32)

中央値(範囲)

オビヌツズマブ又はリツキシマブの蓄積用量(mg)、	10,000	5,133.5	
中央値(範囲)	(998-10,065)	(515-8,084)	20

G - C H O P、オビヌツズマブ+シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、及びプレドニゾン；R - C H O P、リツキシマブ+シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、及びプレドニゾン。

*点滴の中止及び点滴速度の低下を含む。

【0208】

30

40

50

表6. 各治療群において少なくとも10%（基本語レベルで）の発生率でいずれかのグレードのAEを報告した患者の数（及び%）、器官別大分類及び基本語により列挙（安全性の解析対象集団）

	G-CHOP (N=704)、数(%)	R-CHOP (N=703)、数(%)
血液及びリンパ ⁺ 系の障害		
少なくとも一つのAEを有する患者の総数	451(64.1)	389(55.3)
好中球減少症	340(48.3)	286(40.7)
発熱性好中球減少症	127(18.0)	108(15.4)
白血球減少	115(16.3)	87(12.4)
貧血	95(13.5)	99(14.1)
胃腸の障害		
少なくとも一つのAEを有する患者の総数	428(60.8)	410(58.3)
吐き気	207(29.4)	199(28.3)
便秘	165(23.4)	172(24.5)
下痢	112(15.9)	92(13.1)
嘔吐	103(14.6)	74(10.5)
全身の障害及び投与部位の状態		
少なくとも一つのAEを有する患者の総数	420(59.7)	323(45.9)
疲労	137(19.5)	123(17.5)

10

20

30

40

50

発熱	142(20.2)	83(11.8)	
悪寒	133(18.9)	37(5.3)	
無力症	71(10.1)	76(10.8)	
傷害、中毒及び処置合併症			
少なくとも一つの AE を有する患者の 総数	281(39.9)	204(29.0)	10
点滴関連反応	254(36.1)	165(23.5)	
代謝異常及び栄養障害			
少なくとも一つの AE を有する患者の 総数	202(28.7)	170(24.2))	
食欲不振	97(13.8)	71(10.1)	
神経系障害			20
少なくとも一つの AE を有する患者の 総数	336(47.7)	299(42.5)	
末梢神経障害	88(12.5)	89(12.7)	
頭痛	75(10.7)	57(8.1)	
精神障害			
少なくとも一つの AE を有する患者の 総数	107(15.2)	83(11.8)	30
不眠	76(10.8)	58(8.3)	
呼吸器、胸郭及び縦隔の障害			
少なくとも一つの AE を有する患者の 総数	232(33.0)	197(28.0)	
咳	83(11.8)	60(8.5)	40
皮膚及び皮下組織の障害			
少なくとも一つの AE を有する患者の 総数	226(32.1)	226(32.1)	
脱毛症	145(20.6)	142(20.2)	

A E、有害事象；G - C H O P、オビヌツズマブ + シクロホスファミド、ドキソルビシン、ピンクリスチン、及びプレドニゾン / プレドニゾロン；R - C H O P、リツキシマブ + シクロホスファミド、ドキソルビシン、ピンクリスチン、及びプレドニゾン / プレドニゾロン。

【0209】

表7. 基本語又は所定のカテゴリーとして特に注目されるA Eのまとめ

(安全性の解析対象集団)

カテゴリー	全グレード		グレード 3-5		10 20 30 40
	G-CHOP (N=704)、数 (%)	R-CHOP (N=703)、数 (%)	G-CHOP (N=704), 数(%)	R-CHOP (N=703), 数(%)	
感染*	379(53.8)	310(44.1)	135(19.2)	109(15.5)	
日和見感染†	13(1.8)	15(2.1)	8(1.1)	9(1.3)	
好中球減少症‡	398(56.5)	338(48.1)	384(54.5)	324(46.1)	
点滴関連反応§	319(45.3)	223(31.7)	69(9.8)	24(3.4)	
点滴関連反応(抗体関連)§	273(38.8)	174(24.8)	53(7.5)	16(2.3)	
腫瘍溶解症候群	4(0.6)	4(0.6)	4(0.6)	4(0.6)	
心ベント¶	75(10.7)	53(7.5)	33(4.7)	20(2.8)	
血小板減少症	55(7.8)	18(2.6)	31(4.4)	10(1.4)	
二つ目の悪性腫瘍**	15(2.1)	15(2.1)	12(1.7)	13(1.8)	
B型肝炎再活性化††	16(2.3)	6(0.9)	2(0.3)	2(0.3)	
進行性多巣性白質脳症	1(0.1)	0	1(0.1)	0	
胃腸穿孔‡‡	14(2.0)	8(1.1)	12(1.7)	8(1.1)	
穿孔事象	7(1.0)	7(1.0)	6(0.9)	7(1.0)	
膿瘍/その他	8(1.1)	2(0.3)	8(1.1)	2(0.3)	
出血性事象§§	65(9.2)	39(5.5)	23(3.3)	10(1.4)	

A E、有害事象；G - C H O P、オビヌツズマブ + シクロホスファミド、ドキソルビシン、ピンクリスチン、及びプレドニゾン / プレドニゾロン；H B V、B型肝炎感染；M e d D R A、医薬品規制用語集；R - C H O P リツキシマブ + シクロホスファミド、ドキソルビシン、ピンクリスチン、及びプレドニゾン / プレドニゾロン。

* 器官別大分類感染及び寄生における任意の基本語

† 標準化されたM e d D R A クエリー

‡ A E として報告された好中球減少症及び関連合併症、異常な臨床検査値を含まない

§ 点滴による治療に関連し、点滴の間 / 24時間以内に発生したもの

¶ 器官別大分類の心機能障害の任意の基本語

** 第1の試験薬の摂取後6か月後に始まった器官別大分類の腫瘍（良性、悪性及び未特定）（囊胞及びポリープを含む）の任意の基本語

†† 100IU/mlのH B V DNA レベル上昇又はB型肝炎再活性化のA E のうちの少なくとも一つ

‡‡ 標準化されたM e d D R A クエリー、穿孔事象（器官別大分類の胃腸障害の任意の基本語）及び膿瘍及びその他事象（その他器官別大分類の基本語）を含む。

§§ 標準化されたM e d D R A クエリー、出血性脳血管状態、及び出血（研究室及び非研究室用語）を含む

【実施例】

【0210】

実施例1 - 一般的な材料と方法

NanoString L S T アッセイの説明

別途指定のない限り、本発明の文脈では、販売者のマニュアルに従ってNanoString L S T アッセイが実施された（NanoString Technologies, Inc., Seattle, WA, USA）。このアッセイに関するさらなる手引きは、Scott (2014及び2015上掲) に提供されている。

【0211】

C O O アッセイの概要

NanoString のL S T 遺伝子発現アッセイは、n Counter (登録商標) 分析システムでのC O O サブタイプの同定を可能にするために開発された。n Counter (登録商標) 遺伝子発現アッセイは、NanoString 技術と一緒にになって、逆転写又は增幅を使用せずに、n Counter Reporter Probes と呼ばれる分子バーコードを用いてm RNA を検出するための超高感度で高度に多重化された方法を提供する (Geiss上掲)。m RNA の検出は、色分けされたプローブ対の使用による標的分子のデジタル検出及び直接的分子バーコーディングに基づいている。プローブ対は、5'末端にシグナルを担持するReporter Probeと、Capture Probeからなる。カラーコードは六つの位置を有し、各位置を四色のうちの一つにすることにができる、それにより、標的への直接的ハイブリダイゼーションのための単一ウェル内で混合することができ、さらにはデータ収集の間に個々に分解及び同定されうる多様なタグが可能となる。NanoString Reporter and Capture Probe 技術では、色分けされたバーコードを担持するReporter Probeと、データ収集のために複合体を固定化することのできるCapture Probeとが用いられる。

【0212】

カスタマイズされたL S T プローブ対は、確実に各標的がプローブ対を発見するよう、標的m RNA に対して極めて過剰な量で、標本RNAと混合する。ハイブリダイゼーション後、過剰な未結合プローブを洗い流し、データ収集のためにTarget / Probe 複合体をカートリッジ内に固定する。n Counter (登録商標) Digital Analyzer でデータ収集が実行される。デジタル画像を処理し、バーコード数を、試料正規化及びデータ分析の準備が整ったカンマ区切り (CSV) 形式で作表する。

【0213】

データ分析の前に、各試料を、合成RNA 参照コントロール転写物及びハウスキーピング遺伝子から生成された基準数に正規化する。

【0214】

患者試料中のC O O 状態の決定

10

20

30

40

50

LST アッセイは、20 の遺伝子について各患者の遺伝子発現データを生成する（表 5 参照）。これら遺伝子のうちの 5 はハウスキーピング参照遺伝子であり、他の 15 の遺伝子が ABC から GCB を区別する（特に 8 の遺伝子が ABC 様 DLBC-L に過剰発現されることが知られており、7 の遺伝子が GCB 様 DLBC-L に過剰発現されることが知られている）（Scott 2014 上掲に基づく）。

【0215】

表5 NanoString LSTアッセイにおける20の遺伝子のリスト

タイプ	遺伝子
ABC 様 DLBC-L に過剰発現されるもの	TNFRSF13B ; LIMD1 ; I RF4 ; CREB3L2 ; PIM2 ; CYB5R2 ; RAB7L1 ; CCD C50
ハウスキーピング遺伝子	R3HDM1 ; WDR55 ; ISY1 ; UBXN4 ; TRIM56
GCB 様 DLBC-L に過剰発現されるもの	MME ; SERPINA9 ; ASB1 3 ; MAML3 ; ITPKB ; MYBL1 ; S1PR2

【0216】

線形予測子スコア（LPS）は、遺伝子発現データに基づき、各患者について計算される。LPS は、LST アッセイにおける 20 の遺伝子の遺伝子発現の加重和である：

$$LPS(X) = \sum_j a_j X_j,$$

[上式中、 X_j 遺伝子 j 及び a_j の遺伝子発現は、遺伝子 j の係数である]。

【0217】

次いで、各患者の LPS を所定の閾値と比較し、患者の DLBC-L COO サブタイプを決定する。個々の LPS スコアについて、腫瘍が ABC サブタイプの一部である可能性が高いのか又は GCB サブタイプの一部である可能性が高いのかについて確率を決定する。ABC である可能性が 90 % を上回る腫瘍は ABC と考え、GCB である可能性が 90 % を上回る腫瘍は GCB と考える。ABC である可能性又は GCB である可能性が 90 % 未満の腫瘍は未分類と考える（Scott 2014 及び 2015、上掲）。

【0218】

G - CHOP 及び R - CHOP レジメン

患者は、二つの免疫化学療法レジメンのうちの一方を用いた治療を受ける：

- ・ G - CHOP (治験群) : オビヌツズマブと組み合わせた CHOP 化学療法
 - ・ R - CHOP (コントロール群) : リツキシマブと組み合わせた CHOP 化学療法
- オビヌツズマブ及びリツキシマブは、このプロトコールの目的のための、治験医薬製品と考えられる。

10

20

30

40

50

【 0 2 1 9 】

試験群において、オビヌツズマブは、8サイクルにわたり、各21日サイクルの1日目に、1000mgの絶対（フラット）用量でIV点滴により投与される。サイクル1の間に、オビヌツズマブは、8日目及び15日目にも点滴される。オビヌツズマブとCHOPの両方が投与される日のオビヌツズマブの投与は、化学療法投与が開始される少なくとも30分前には完了しているべきである。

【 0 2 2 0 】

CHOP化学療法は、オビヌツズマブ点滴の期間により翌日のCHOP点滴の投与が必要になる場合、オビヌツズマブ投与の翌日に提供されうる。CHOP化学療法は、セクション4.5.3.a及び表5に記載されるように、最大で6又は8サイクルにわたって行われる。CHOP化学療法が6サイクルだけ投与される場合（表5参照），サイクル7及び8のオビヌツズマブは単剤療法として21日毎のスケジュールで与えられる。
10

【 0 2 2 1 】

試験のコントロール群では、リツキシマブは、8サイクルにわたり、各21日のサイクルの1日目に、375mg/m²の用量でIV点滴により投与される。リツキシマブはCHOPの前に投与され、点滴は完了しなければならず、患者はCHOPの開始前少なくとも30分間観察される。CHOPは、リツキシマブの点滴期間により翌日のCHOP点滴が必要になる場合、2日目に与えられうる。CHOP化学療法が6サイクルだけ投与される場合（表5参照），サイクル7及び8のリツキシマブは単剤療法として21日毎のスケジュールで与えられる。
20

【 0 2 2 2 】

リツキシマブと化学療法の用量は、スクリーニング評価での患者の体重に基づいて計算する（14日目から1日目）。その後の全投与に関し、スクリーニングに基づき>10%の変化があれば、リツキシマブ及び化学療法の用量をそれに応じて修正する。用量の調節をトリガーする重量は、新規の参照重量として将来の用量調節のために取得される。

【 0 2 2 3 】

セクション3.6.1.cに記したように、60歳である患者及び共存症を有する患者には、ASCO、EORTC、及びESMOガイドラインに従って、G-CSFの使用が推奨される。これは、G-CSFを用いて治療されるすべての患者について、サイクル1で強く推奨される。
30

【 0 2 2 4 】**オビヌツズマブ（技術データ）****a . 製剤**

オビヌツズマブは、公称1000mgのオビヌツズマブを含む、50mLの製薬グレードのガラスバイアル中に、単回用量の滅菌液体製剤として提供される（G3物質）。製剤化された医薬製品は、ヒスチジン、トレハロース、及びポロキサマー188中で製剤化された25mg/mLの原体（G3）からなる。バイアルは41mLを収容する（2.5%の過充填を含む）。

さらなる詳細については、オビヌツズマブの治験薬概要書を参照されたい。

b . 取り扱い及び貯蔵

オビヌツズマブ医薬製品の推奨される貯蔵条件は、光から保護された2から8の間である。0.9%の塩化ナトリウム（NaCl）中のオビヌツズマブの化学的及び物理的な使用時の安定性は、2-8で24時間、常温での室内周囲照明下で実証された。調製され希釈された製品は、直ちに使用されるべきである。直ちに使用しない場合、使用に先立つ使用貯蔵時間及び条件は、ユーザの責任であり、通常2-8で24時間を超えないであろう。オビヌツズマブは、凍結させたり振盪したりしてはならない。やさしく混ぜる。すべての移送手順は、無菌技術の厳格な順守を要する。吸着の可能性があるため、追加のインラインフィルタを使用してはならない。

さらなる詳細については、オビヌツズマブの治験薬概要書を参照されたい。

c . オビヌツズマブの用量及びスケジュール

10

20

30

40

50

オビヌツズマブは、8サイクルにわたり、各21日サイクルの1日目に、1000mgの絶対（フラット）用量としてIV点滴により投与される。オビヌツズマブはCHOPの前に投与され、患者はCHOP開始の30分前に観察しなければならない。オビヌツズマブ療法の期間が長いことによりCHOPが1日目に完了しない場合、CHOP化学療法は2日目に投与してよい。サイクル1の間、オビヌツズマブは、8日目及び15日目にも点滴される。CHOP化学療法がサイクル7及び8で行われない場合、オビヌツズマブは単剤療法として投与される。

d. オビヌツズマブの調製

IV点滴を意図したオビヌツズマブ医薬製品は、医薬製品を、0.9%のNaClを含む点滴バッグ中で、最終薬物濃度4mg/mLになるまで希釈することにより調製される。0.9%のNaClを含む250mLの点滴バッグを使用することにより、40mLの塩化ナトリウムが引き出されて棄てられる。単一のガラスバイアルからの40mLのオビヌツズマブを引き出し、点滴バッグへ注入する（バイアルに残ったオビヌツズマブの未使用部分は廃棄する）。点滴バッグをゆっくりと逆転させて溶液を混合する；振盪しないこと。

ポリ塩化ビニル（PVC）、ポリウレタン（PUR）、又はポリエチレンを製品接触表面として含む投与セットと、ポリオレフィン、ポリプロピレン（PP）、PVC、又はポリエチレンを、製品接触表面として含むIVバッグとが適合しており、使用可能である。箱に印刷された有効期限を過ぎたオビヌツズマブを使用してはならない。

e. オビヌツズマブの投与

オビヌツズマブは、完全な救急蘇生設備が直ちに利用可能な臨床の場で患者に投与されなければならず（入院患者又は外来患者）、患者は常時治験責任医師の厳重な監督下になければならない。IVブッシュ又はボーラスとしての投与はしてはならない。初回点滴が終わった後、IVライン又は中心静脈カテーテルは、必要に応じてIV薬物を投与することができるよう、2時間以上その場に残さなければならない。2時間後に有害事象が発生しなければ、IVラインを取り外すことができるか、又は中心静脈カテーテルを処分することができる。その後の点滴のために、点滴終了から少なくとも1時間にわたりアクセス（IVライン又は中心静脈カテーテルを通して）をそのまま残すべきであり、1時間後に有害事象が発生していなければ、IVアクセスを取り外すことができる。

【0225】

オビヌツズマブの投与に先立ち、セクション4.3.5の一般的注意事項（前投薬の使用及び腫瘍溶解症候群の予防に関する手引き）を参照すること。オビヌツズマブの初回及びその後点滴に関する指示は表1に提示されている。

【0226】

10

20

30

40

50

表8 オビヌツズマブの初回及びその後の点滴の投与

初回点滴（1日目）	その後の点滴
<ul style="list-style-type: none"> 初期レート 50 mg／時で点滴を開始する。 急性輸液反応が生じなければ、点滴レートを30分毎に50 mg／hrずつ、最大400 mg／時まで上げる。 急性輸液反応が発生した場合、点滴を停止するか又は速度を落とす。急性輸液反応薬の投与と支援的ケアを治験プロトコールに従って行う。反応解消したら、レートを50%低下させて点滴を再開する（過敏症又は点滴関連反応が起った時点で使用されていたレート）。 	<ul style="list-style-type: none"> 患者が前回の点滴の間に急性輸液反応を経験している場合、初回点滴（50 mg／時）と同じレートで開始し、注記の指示に従う。 患者が前回の点滴によく耐えたのであれば（最終点滴レート \geq 100 mg／hrの間にグレード2の反応がなかったものと定義）、点滴を100 mg／時のレートで開始する。 急性輸液反応が生じなければ、点滴レートを30分毎に100 mg／hrずつ、最大400 mg／hrまで上げる。 急性輸液反応が発生した場合、点滴を停止するか又は速度を落とす。急性輸液反応薬の投与と支援的ケアを治験プロトコールに従って行う。反応解消したら、レートを50%低下させて点滴を再開する（過敏症又は点滴関連反応が起った時点で使用されていたレート）。
	10
	20
	30

【0227】

オビヌツズマブは、専用のラインで、低速のIV点滴として与えられなければならない。オビヌツズマブの点滴レートを制御するために、IV点滴ポンプを使用するべきである。IV プッシュ又はボーラスとしての投与はしてはならない。

【0228】

オビヌツズマブとCHOPの両方が与えられる日には、オビヌツズマブはCHOPの前に投与され、患者はCHOP開始の30分前に観察しなければならない。CHOP化学療法は、オビヌツズマブ投与と同日に行なうことができなければ、翌日投与してもよい。CHOPと組み合わせて行われる各オビヌツズマブ点滴の前に（サイクル1 - 6 又はサイクル

40

50

1 - 8 の 1 日目) 、患者は、 C H O P レジメンの各サイクルについて特定された経口プレドニゾン (1 0 0 m g) の 1 日目の用量を摂取しなければならない。コルチコステロイドの予防的使用 (例えば、 1 0 0 m g の I V プレドニゾロン又は等価物) は、治験責任医師が適切とみなせば、 I R R の危険が高いと考えられる患者のためにも考慮されてよく、やはりオビヌツズマブの点滴の前に投与される。

I R R 及びアナフィラキシーの管理については、セクション 4 . 3 . 6 . a 及び表 3 を参照されたい。

【 0 2 2 9 】

C H O P 化学療法

C H O P は、 D L B C L の治療のための標準治療と考えられる。施設の選択により、実施施設は、試験開始に先立ち、 C H O P 化学療法を 8 サイクル投与するか又は 6 サイクル投与するかを選ぶ。

【 0 2 3 0 】

a 投薬量及び投与

C H O P 化学療法は、 I V シクロホスファミド、 I V ドキソルビシン、 I V ブッシュにより投与されるピンクリスチン、及び経口プレドニゾン又はプレドニゾロンからなる。標準の C H O P は、 6 から 8 回の 2 1 日サイクルで投与されるであろう。サイクル 7 と 8 の C H O P 化学療法は、予定される 6 対 8 のサイクルに対する施設の前向き選択に従って投与される。

- ・ 1 日目に静脈内投与されるシクロホスファミド 7 5 0 m g / m²

- ・ 1 日目に静脈内投与されるドキソルビシン 5 0 m g / m²

- ・ 2 . 0 m g の推奨キャップを用いて 1 日目に I V ブッシュにより投与されるピンクリスチン 1 . 4 m g / m²

- ・ 1 - 5 日目における経口 (P O) プレドニゾン 1 0 0 m g / 日

注記 : プレドニゾンの用量は、 Cruzman et al. 1999; Hiddemann et al. 2005 に基づいた全米総合癌センターネットワークの推奨 (2 0 1 0) に従っている。プレドニゾンは、プレドニゾンが入手不能であるか又選択される治療法でない国ではプレドニゾロンで置き換えることができる (1 : 1 の変換、 1 0 0 m g) 、或いはプレドニゾン / プレドニゾロンにアクセスを持たない国又は実施施設では 8 0 m g のメチルプレドニゾロンで置き換えることができる。

【 0 2 3 1 】

C H O P は、各治験実施施設においてリツキシマブ又はオビヌツズマブの点滴の後で、標準の調製及び点滴手順により投与されるであろう。調製、投与、及び貯蔵ガイドラインに関する特定の添付文書を参照されたい。治験責任医師の裁量において、ピンクリスチンの用量は 2 m g にキャップされうる。 7 0 歳の患者については、ピンクリスチンの用量は、 1 . 5 m g にキャップされてもよい。 B S A は、治験基準で 2 m² にキャップされてもよい。

【 0 2 3 2 】

オビヌツズマブ又はリツキシマブと C H O P とが同日投与されることがスケジュールされているとき、プレドニゾン (1 0 0 m g) をオビヌツズマブ又はリツキシマブの点滴の前に投与することが推奨される。オビヌツズマブ又はリツキシマブの投与は、 C H O P (シクロホスファミド、ピンクリスチン、及びアドリアマイシン) 点滴の投与の少なくとも 3 0 分前に完了しなければならない。治験責任医師又は実施施設の強い希望であれば (例えば、論理的な理由で) 、リツキシマブ又はオビヌツズマブの投与は、前投薬により C H O P の投与の前日に行なうことが許される (セクション 4 . 3 . 5 に定義) 。患者の I R R リスクが上昇している場合 (高い腫瘍負荷、高い末梢リンパ球数) は、抗体 (リツキシマブ又はオビヌツズマブ) の点滴を 2 日間に分けることも許される。また、オビヌツズマブ又はリツキシマブの点滴の間に有害事象のある患者においては、オビヌツズマブの投与を、必要に応じて翌日に継続することができる。サイクル 1 の 1 日目のオビヌツズマブの用量を分割する場合、両方の点滴が適切な前投薬で及び初回点滴レートで行われなければな

10

20

30

40

50

らない(表2参照)。C H O Pがサイクルの2日目以降に開始される場合、21日という規則的な化学療法の間隔を維持するために、予定される次のサイクルの1日目は、C H O Pが実際に開始された日から計算するべきである。

【0233】

実施例2 - 治療歴のないD L B C Lにおけるオビヌツズマブ又はリツキシマブ(+C H O P)(Roche社GOYA(B021005)臨床第3相試験の説明)

患者

適格な患者は、18歳で：治療歴がなく、組織学的な記録がなされ、C D 2 0陽性のD L B C Lであり(地域の病理学研究室による評価)；1の二次元的に測定可能な病変を有し(コンピューター断層撮影法[CT]において $> 1.5\text{ cm}$ の最大寸法)；米国東海岸癌臨床試験グループパフォーマンスステータス0-2；十分な血液学的肝臓及び腎臓機能；左心駆出率50%；国際予後指標(IPI)スコア2であった(並びに、巨大腫瘍病変を有する又は有さない、IPIスコアが1である60歳の患者、及びIPIスコアが0であり巨大腫瘍病変、即ち 7.5 cm の病変を有する患者)。完全な選択/除外基準を以下に詳述する。すべての患者は文書によるインフォームドコンセントを提供了。

10

【0234】

詳細な選択及び除外基準

患者は、治験に登録するために、以下の基準を満たさねばならなかった：

20

1. 文書によるインフォームドコンセント。

2. 以下を用いて組織学的な記録がなされた、未治療のC D 2 0陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(D L B C L)：

a. 病理報告の閲覧が可能であり、組織ブロックが施設でのレトロスペクティブな確認のために送付されなければならない。

b. ホルマリン固定パラフィン包埋組織ブロックが好ましい；しかしながら、異なる固定剤を用いる国では、利用可能ないずれの組織ブロックも認められ、固定剤の種類が注記される。

c. 利用可能な組織ブロックがない場合、15の未染色スライド(厚さ $3 - 5\mu\text{m}$)が認められる。

d. 任意選択的なRoche社治験リポジトリ試料及び必要な探索的バイオマーカー試料は同じ組織ブロックから取得される。提出された材料に対する施設の確認が実施できない場合、診断に用いられる染色スライドも要求することができる。

30

3. 高、高-中、又は低-中のうちの一つに当てはまる国際予後指標(IPI)疾患リスク群の患者。

a. 低リスク群の患者は、適格であるが、巨大腫瘍病変の有無にかかわらずIPIスコア1を有さねばならないか、又は 7.5 cm の一つの病変として定義される巨大腫瘍病変を有する場合IPIスコア0を有さねばならない。

b. 注：年齢のみが原因でIPI 1を有する(即ち、他のリスク因子を持たない > 60 歳の)、巨大腫瘍病変を有さない患者は、本治験には適格でない。

4. コンピューター断層撮影法でその最大寸法が $> 1.5\text{ cm}$ と定義される、少なくとも一つの二次元的に測定可能な病変。

40

5. 治験プロトコール手順に応じる能力及び意思。

6. 年齢 18歳。

7. 0、1、又は2の米国東海岸癌臨床試験グループパフォーマンスステータス。

8. 心臓マルチゲートスキャン又は心エコーにおいて左心駆出率50%

9. 以下により定義される、十分な血液学的機能(広範な骨髄の関与により確立された基礎疾患によるものでない限り、又は治験責任医師ごとのD L B C Lによる脾臓の関与に二次的な脾機能亢進によるものでない限り)：

a. ヘモグロビン 9 g / d l ;

b. 好中球絶対数 $1.5 \times 10^9 / \text{l}$;

50

c . 血小板数 $75 \times 10^9 / \text{l}$.

10 . 不妊手術を受けていない男性について：治療期間中及びオビヌツズマブ又はリツキシマブの最終投与後 3カ月までの又はCHOP化学療法の治験ガイドラインに従うバリアー避妊法の使用うち、より長い期間にわたる方への同意、並びにパートナーが経口避妊薬、子宮内避妊器具、バリアー法、又は殺精子ゼリーといった追加的避妊法を使用するようにとの要求への同意。

11 . 不妊手術を受けていない生殖能を有する女性について：治療期間中及びオビヌツズマブ又はリツキシマブの最終投与後 12カ月まで、又はCHOP化学療法の治験ガイドラインに従って、殺精子ゼリーと併せた経口避妊薬、子宮内避妊器具、又はバリアー避妊法といった二つの適切な避妊法を使用することのうち、より長い期間にわたる方への同意。 10

【0235】

以下の基準のいずれかを満たす患者は、試験への登録から除外された：

1 . ヒト化若しくはマウスモノクローナル抗体に対する重度のアレルギー若しくはアナフィラキシー反応の既往歴、又はマウス生成物若しくはCHOP又はオビヌツズマブのいずれかの成分に対する既知の感受性若しくはアレルギー。

2 . アントラサイクリンの事前投与を含む、CHOPの個々の成分のいずれかに対する禁忌。

3 . 形質転換リンパ腫を有する患者及びステージ3bの濾胞性リンパ腫を有する患者。

4 . リンパ節生検又は局部照射を例外とする、DLBCLの事前治療。

5 . 別の状態（例えば、関節リウマチ）のための細胞傷害性薬又はリツキシマブを用いた事前治療又は抗CD20抗体の事前使用。 20

6 . サイクル1の開始から3カ月以内のなんらかのモノクローナル抗体の事前使用。

7 . リンパ腫症候の制御以外の目的での、コルチコステロイドの使用 $> 30 \text{ mg} / \text{日}$ のプレドニゾン又は等価物。

a . $30 \text{ mg} / \text{日}$ のプレドニゾン又は等価物を用いたコルチコステロイド治療を受ける患者は、無作為化に先立つ少なくとも4週間にわたり安定用量を受けることが文書により示されなければならない（サイクル1、1日目）。

b . 試験治療の開始に先立ち、グルココルチコイド治療がリンパ腫の症候の制御に急遽必要である場合、プレドニゾン 100 mg 又は等価物を最大5日間投与することができるが、すべての腫瘍評価はグルココルチコイド治療の開始前に完了しなければならない。 30

8 . 原発性中枢神経系（CNS）リンパ腫、リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、又はバーキットリンパ腫への形質転換の組織学的証拠による続発性CNSの関与、原発性縦隔DLBCL、原発性滲出液リンパ腫、形質芽球性リンパ腫、及び原発性皮膚DLBCL。

9 . 無作為化前28日以内の生ワクチンを用いたワクチン接種。

10 . サイクル1の開始前28日以内のなんらかの観察的治療。

11 . プロトコール順守又は結果の解釈に影響しうる他の悪性腫瘍の病歴。

a . 試験前のあらゆる時期における、根治治療された基底細胞癌若しくは扁平上皮癌、又は皮膚の黒色腫又はin-situ子宮頸癌の病歴を有する患者は適格である。

b . 根治を意図して外科的処置のみで治療された他のいずれかの悪性腫瘍を有し、悪性腫瘍が登録前5年間治療なしで寛解にある患者は適格である。 40

12 . 重大な心血管疾患（例えばニューヨーク心臓協会分類I-II又はIV的心血管疾患、最近6カ月以内の心筋梗塞、不安定な不整脈、又は不安定な扁桃炎）又は肺疾患（閉塞性肺疾患及び気管支痙攣の病歴を含む）を含む、プロトコールの順守又は結果の解釈に影響しうる重大で制御されない合併症の証拠。

13 . 診断以外の、最近行われた大手術（サイクル1の開始前4週以内）。

14 . 以下の異常な臨床検査値のいずれか（これら異常のいずれかが根底にあるリンパ腫に起因するものでない限り）：

a . クレアチニン $>$ 正常な上限の1.5倍（ULN；クレアチニクリアランスが正常でない限り）、又は計算されたクレアチニクリアランス $< 40 \text{ ml} / \text{分}$ （Cockcroft-Gault式を用いて）。 50

b . アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ又はアラニンアミノトランスフェラーゼ
 > 2 . 5 × U L N 。

c . 総ビリルビン 1 . 5 × U L N : 文書により示されたジルベール病を有する患者は
 、総ビリルビンが 3 . 0 × U L N であれば登録可能である。

d . 治療的抗凝固剤の非存在下において国際標準化比 > 1 . 5 × U L N 。

e . 狼瘡抗凝固剤の非存在下において部分的トロンボプラスチン時間又は活性化部分的
 トロンボプラスチン時間 > 1 . 5 × U L N 。

15 . サイクル 1 の開始前 4 週以内の、既知の活性な細菌、ウイルス、真菌、マイコバクテリア、寄生虫、又はその他感染（爪床の真菌感染を除く）又は静脈内抗生物質又は入院による治療を必要とする感染のいずれかの大きな発症（腫瘍熱のためである場合を除く抗生物質の過程の完了に関する）。

16 . 活性又は潜状結核の疑いのある患者。

a . 潜状結核は、陽性インターフェロンガンマ遊離試験により確認される必要がある。

17 . 慢性 B 型肝炎感染の陽性試験結果（陽性 H B s A g 血清学と定義される）。

a . 不明な又は以前の B 型肝炎感染（陽性総 B 型肝炎コア抗体及び陰性 H B s A g と定義される）を有する患者は、 H B V D N A が検出不能である場合に含まれうる。これら患者は月に一度の D N A 検査を受ける意思がなければならない。

18 . C 型肝炎の陽性の試験結果（ H C V 抗体血清学試験）。

a . H C V 抗体陽性の患者は、ポリメラーゼ連鎖反応が H C V R N A について陰性である場合のみ適格である。

19 . H I V 血清陽性状態の既知の病歴。

a . 未知の H I V 状態を有する患者について、地方条例により必要であれば、スクリーニングにおいて H I V 検査が実施される。

20 . ヒト T - リンパ増殖性 1 ウィルス（ H T L V ）の陽性結果。

a . 流行国（日本及びメラネシア、並びにカリブ海沿岸、南米、中米、及びサハラ以南のアフリカの国々）の現地の患者には H T L V 検査が必要とされる。

21 . 確認された進行性多巣性白質脳症の病歴を有する患者。

22 . 妊娠又は授乳。

23 . 余命 < 12 力月。

【 0 2 3 6 】

試験設計及び治療

G O Y A は、多施設、非盲検、無作為化の第 3 相試験である。患者を、 G (サイクル 1 の 1 、 8 、及び 15 日目と、サイクル 2 - 8 の 1 日目に 1 0 0 0 m g の静脈内投与 [I V]) 、又は R (サイクル 1 - 8 の 1 日目に 3 7 5 m g / m 2 の I V) の八回にわたる 21 日サイクルのいずれか + 以下の用量で 6 又は 8 サイクルの C H O P : シクロホスファミド 7 5 0 m g / m 2 の I V (1 日目) ；ドキソルビシン 5 0 m g / m 2 の I V (1 日目) ；ビンクリスチン 1 . 4 m g / m 2 の I V (1 日目 , 最大 2 . 0 m g) ；及びプレドニゾン 1 0 0 m g / 日の経口投与 (1 - 5 日目) を投与されるように無作為化した (1 : 1 の比) 。両群の C H O P サイクル数は、各試験実施施設に前もって同意された； C H O P が 6 サイクルのみ投与される場合、抗体はサイクル 7 - 8 の簡単剤療法として投与された。巨大腫瘍病変又は節外性疾患の初期部位に予定された放射線療法は、最終抗体サイクルの 1 日目から 8 週以内及び治療終了時評価の完了後に許可された。前投薬、許可された併用療法、及び投与遅延 / 低減の許可された理由の詳細は、付録に記載されている。無作為化は、予定される化学療法サイクルの数 (6 / 8 サイクルの C H O P) 、 I P I スコア、及び地域（西欧、東欧、南米及び中米、北米、及びアジア、並びにその他）による階層化を用いて対話型音声応答システムにより実施された。

【 0 2 3 7 】

G O Y A は、欧洲臨床試験指令（欧洲施設の）及び医薬品の臨床試験の実施に関する基準の医薬品規制調和国際会議ガイドラインに従って実施された。プロトコールは、参加施設の倫理委員会により承認され、 C l i n i c a l T r i a l s . g o v に登録された（

10

20

30

40

50

N C T 0 1 2 8 7 7 4 1)。

【 0 2 3 8 】

前投薬、用量変更、及び許可された治療法

すべての患者は、オビヌツズマブ (G) 又はリツキシマブ (R) の投与の前に、経口アセトアミノフェン及び抗ヒスタミンの前投薬を受けた。シクロホスファミド、ドキソルビシン、ピンクリスチン、及びプレドニゾン (C H O P) の投与は G 又は R の投与の少なくとも 30 分後に開始されることが推奨された。G 又は R が C H O P と共に投与される各サイクルでは、1 日目の経口プレドニゾンの用量は抗体の点滴の前に投与された。点滴関連反応のリスクが高いと考えられる患者には、追加のグルココルチコイド治療薬も投与することができた。高い腫瘍負荷を有し、腫瘍溶解のリスクを有すると考えられる患者のために、腫瘍溶解予防（十分な水和及びアロブリノール）が推奨された。グレード 3 又は 4 の血液毒性又はグレード 2 - 4 の非血液毒性の場合には、治療薬の投与は最大 2 週間遅延された；毒性が解消しない場合、患者は試験治療から脱落した。化学療法については減量が許されたが、G 又は R には許されなかった。

10

【 0 2 3 9 】

年齢が 60 歳の患者及び / 又は併存症を有する患者には、サイクル 1 の間に、G - C H O P 群のすべての患者について G - C S F による予防が推奨された。G - C S F はまた、好中球減少症の治療のために許可された。化学療法 (C H O P 以外の) 、免疫療法、ホルモン療法（避妊薬、ホルモン補充療法、又は酢酸メゲストロール以外）、及びリンパ腫の治療を目的とするいずれの治療法の使用も禁止された（放射線療法に関しては、本文を参照されたい）。

20

【 0 2 4 0 】

試験のエンドポイント及び評価

主要評価項目は、治験責任医師の評価による、無増悪生存期間 (P F S) (無作為化の日付から、疾患の進行、再発、又はいずれかの原因による死亡の初回発生までの時間と定義される) であった。偏向を排除して主要分析を支持するために、P F S も独立審査委員会 (I R C) によって審査された。副次評価項目には、全生存期間 (O S) 、無再発生存 (E F S) 、C R 率、全奏効率 (O R R 、 C R 及び部分寛解を含む) 、無病生存期間 (D F S) 、奏功期間、次の抗リンパ腫治療 (T T N T) までの時間、及び安全性が含まれた。P F S は、D L B C L 起始細胞 (C O O) サブグループ (胚中心 B 細胞様 [G C B] 、活性化 B 細胞様 [A B C] 、及び未分類；探索的分析) においても分析された。C O O 分類は、N a n o S t r i n g 研究専用リンパ腫サブタイピングテスト (N a n o S t r i n g T e c h n o l o g i e s , I n c . , S e a t t l e , W A , U S A) を用いて、遺伝子発現プロファイリングに基づいていた。

30

【 0 2 4 1 】

腫瘍応答及び進行は、Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson, J Clin Oncol 25, 2007, 579-586) に従い、定期的な臨床及び研究室での実験と C T スキャンを用いて治験責任医師が評価した。¹⁸ F - フルデオキシグルコースポジトロン放射型断層撮影 (F D G - P E T) スキャン (P E T スキャナを有する実施施設において必須) を行ったこれら患者について、F D G - P E T の結果を組み込んで別個の応答評価を実施した。主要評価項目分析は、従来の C T スキャンを用いた全患者の評価に基づいていた。応答は、最後の試験治療の 4 - 8 週 (C T) 又は 6 - 8 週 (F D G - P E T) 後、又は早期中止の場合はそれよりも早く、評価した。

40

【 0 2 4 2 】

安全性は、研究室評価、バイタルサイン測定値、及び身体検査から同定された異常を含む、すべての有害事象 (A E) 及び重篤な A E (S A E) のモニタリング及び記録により評価された。A E は、アメリカ国立がん研究所の有害事象共通用語基準 v 4 . 0 を用いてグレード分類した。研究室安全性評価には、常套的な血液学及び血液化学、並びに免疫パラメーターの試験が含まれた。独立データモニタリング委員会 (I D M C) が、定期的な安全性審査を実施した。

50

【0243】

統計分析

試料の大きさを計算したところ、0.05の両面アルファレベル及び80%の出力でのG - CHOP対R - CHOPにより、疾患進行、再発、又は死亡のリスクに25%の低減が検出された（即ち、R - CHOPを上回るG - CHOPのPFSハザード比 [HR] は0.75であった）。これを達成するために、且つ5%の年間脱落者率を許容するために、405のPFS事象が一次分析に必要であり、3年間で1400患者名の登録を必要とした。

【0244】

すべての無作為化患者を含む治療意図 (ITT) 集団に対し、有効性の評価が実施された。安全性分析集団には、いずれかの試験薬（抗体又はCHOP）を投与されたすべての患者が含まれた。PFSの治療比較は、両面レベル0.05階層化ログランク検定を用いて実施した。各治療群のPFS分布の推定にはカプラン・マイヤー法を使用した。治療効果の推定値は、95%の信頼区間 (CI) を含む、階層化コックス比例ハザード分析を用いたHRとして表された。

10

【0245】

IDMCは、三つの正式な中間分析（無益性のための二つと有効性のための一つ）において有効性及び安全性を評価した。予定されたサブグループ分析は、PFSに基づいて、COOサブタイプを含む、選択されたベースライン患者特性の影響を評価した。

【0246】

20

結果

概要

29カ月の中央値観察後、治験責任医師が評価したPFS事象の数は、G (201、28.5%)とR (215、30.2%)で同様であった；階層化ハザード比は0.92であった（95%の信頼区間、0.76から1.11；P = .39）；3年PFS比は、それぞれ70%及び67%であった。独立して審査されたPFS、その他のtime-to-eventエンドポイント、及び腫瘍奏功率の副次評価項目は、群間で同様であった。探索的サブグループ分析では、胚中心B細胞様サブタイプは、治療に関係なく活性化B細胞より良好なPFSを有していた。グレード3-5の有害事象 (AE；73.7%対64.7%) 及び重篤なAE (42.6%対37.6%) の発生回数は、G - CHOPでより高かった。致死的AEの発生回数は、G - CHOPで5.8%、R - CHOPで4.3%であった。最も多いAEは、好中球減少症 (G - CHOP、48.3%；R - CHOP、40.7%)、点滴関連反応 (36.1%；23.5%)、吐き気 (29.4%；28.3%)、及び便秘 (23.4%；24.5%) であった。

30

【0247】

患者の特性と治療

患者は、29の国の207の施設で登録された。合計1418名の患者が2011年7月と2014年6月の間に無作為化されてG - CHOP (n = 706) 又はR - CHOP (n = 712) を投与され、1188名の患者が予定の治療を完了した (G - CHOP、587；R - CHOP、601) (図1)。AEは両群において試験 (抗体) 治療中止の主な理由であり、これはG - CHOP群においてより多く報告された。進行性疾患の結果としての試験 (抗体) 治療の中止は、G - CHOP群と比較してR - CHOP群で概ね二倍であった。

40

【0248】

人口統計学的及びベースラインの疾患特性は、二群間で良好に均衡していた (表1)。COOサブグループ情報が933名の患者について入手可能であった；サブタイプによる分配はうまく均衡が取れており、COOサブタイプ内で群間に臨床関連の差はなかった。COO情報がない場合その理由は：バイオマーカー評価を予め除外する中国の試料輸出許可の制限 (n = 252)、中央検査機関により確認されないCD20陽性DLBCL (n = 102；注：これら患者は治療群間で均衡していた：G - CHOP、n = 53；R - C

50

HOP、n = 49)、及び欠損した/不十分な組織(n = 131)であった。

【0249】

曝露期間の中央値は、Gでは25.3(範囲、1-32)週、Rでは25.3(0-32)週であった。G及びRの用量強度は、それぞれ患者の95.3%及び99.1%で、90%を超えていた。両群の大部分の患者(>88%)は、各CHOP成分の予定用量の90%超を投与された。抗体投与の遅延は、G-CHOP群の方が多かった：7日の少なくとも一の遅延(G-CHOP、34.9%；R-CHOP、30.0%)及び>7日の少なくとも一の遅延(G-CHOP、13.1%；R-CHOP、9.1%)（表5）。新規の（予定外の）抗リンパ腫治療が、疾患進行前の103名の患者に対して行われ(G-CHOP、49；R-CHOP、54)、これには、試験治療完了後に残存疾患の兆候を有する23名の患者(G-CHOP、9；R-CHOP、14)、及び疾患進行後の227名の患者(G-CHOP、102；R-CHOP、125)に対する放射線療法が含まれた。

10

【0250】

有効性

2016年4月30日の時点で、及び29カ月間の中央値観察後、治験責任医師が評価したITT集団中のPFSの事象の数は、G-CHOP(201、28.5%)とR-CHOP(215、30.2%)で同様であった(階層化HR、0.92(95%CI、0.76から1.11；P=.3868))。予測される3年PFS率は、それぞれ69.6%及び66.9%であった(図2A；表2)。

20

【0251】

副次評価項目は、主要評価項目と矛盾せず、IRC評価PFSについても、他のいずれのtime-to-eventエンドポイント(OS、EFS、DFS、及びTTNT)についても、治療群間に臨床的に有意な差はなかった(図2B、表2、図13)。

【0252】

サブグループと探索的分析

G-CHOPの有効性対R-CHOPの有効性(治験責任医師評価PFSの非階層化HR)は、6又は8サイクルのCHOPを投与された患者を含む選択された患者のサブグループ間で概ね同様であった(図3)。

【0253】

30

異なるCOOサブタイプを有する患者におけるPFSのカプラン・マイヤー分析は(試験治療に関係なく)、ABC又は未分類サブタイプより良い成果がGCBサブタイプに伴うことを示唆した。PFSのHRは、ABC-GCB比較では1.71(95%CI、1.31から2.23)、未分類-GCBの比較では1.57(95%CI、1.14から2.15)、ABC-未分類の比較では1.08(95%CI、0.77から1.52)であった(図2C)；GCB、ABC、及び未分類サブタイプの3年PFS率は、それぞれ75%、59%、及び63%であった。治験責任医師評価PFSの探索的分析では、利用可能なCOOデータを有する933名の患者に関するR-CHOPに対するG-CHOPの階層化HRは0.82(95%CI、0.64から1.04)であり、これにより、ITT母集団に対する潜在的選択バイアスが示唆された。GCB COOサブグループにおける540名の患者の階層化HRは、0.72であり(95%CI、0.51から1.03；3年PFS、79%[G-CHOP]対71%[R-CHOP])；治療群においてPFSに臨床的に有意な差がないことが、ABCサブタイプを有する243名の患者(HR、0.86[95%CI、0.57から1.29]；3年PFS、61%対58%)又は未分類COOサブタイプを有する150名の患者(HR、1.02[95%CI、0.60から1.75]；3年PFS、62%対64%)；図14)に見られた。

40

【0254】

安全性

安全性の解析対象集団において、いずれかのグレードの少なくとも一つのAEを有する

50

患者の割合は、G - CHOP群とR - CHOP群とで同様であった（それぞれ97.0% [683/704] 及び93.5% [657/703]）（表3）。両群において最も多いAEは、好中球減少症（G - CHOP、48.3%；R - CHOP、40.7%）、点滴関連反応（IRR；36.1%；23.5%）、吐き気（29.4%；28.3%）、及び便秘（23.4%；24.5%）であった（表6）。グレード3 - 5のAEは、G - CHOP群の方で多く（73.7% [519/704] 対 64.7% [455/703]）、SAEも同様であった（42.6% [300/704] 対 37.6% [264/703]）。両群において最も多いグレード3 - 5のAEは、好中球減少症（G - CHOP、46.2%；R - CHOP、38.1%）、感染（19.2%；15.5%）、発熱性好中球減少症（17.5%；15.2%）、及び白血球減少（13.6%；10.1%）であった（表3）。

【0255】

特に注目されるAEの分析は、あらゆるグレードの感染、好中球減少症、IRR、心イベント、血小板減少症、及び出血性事象（並びにグレード3 - 5のAE及びSAE）がR - CHOPよりG - CHOPで多いことを示すものであった（表7）。注記すべき点として、B型肝炎再活性化率は、R - CHOP（0.9%）より G - CHOP（2.3%）で高かったが、事象の大部分はグレード1又は2であり、グレード3又は4の事象は二群にうまく均衡していた（G - CHOPで0.3%対R - CHOPで0.3%）。特に注目される他のすべてのAE群、即ち日和見感染、腫瘍溶解症候群、二次的な悪性腫瘍、及び胃腸穿孔（膿瘍を除く）は、二群に同様の発生回数で生じた（表7）。

【0256】

各群で同様の割合の患者に、試験期間中少なくとも一用量のG - CSFが投与された（G - CHOP、611 [86.5%]；R - CHOP、586 [82.3%]）。

【0257】

R - CHOP群よりG - CHOP群で高い割合の患者が、AEのために試験治療の1の成分を中止した（84 [11.9%] 対 60 [8.5%]）。致死的AEは71名の患者に起こった（G - CHOP、5.8% [41/704]；R - CHOP、4.3% [30/703]）。この詳細は表3に示す。

【0258】

考察

治療歴のないDLBCL患者の本試験において、G - CHOP及びR - CHOPは、すべてのtime-to-eventエンドポイントについて同様の有効性を示し、治験責任医師の評価によるPFSの主要評価項目は満たされなかった。侵襲性のNHLを有する集団においてR - CHOPを上回るG - CHOPの優位性が示されなかつことは、CLL及びFLにおいてGを評価する試験の結果と対照的である。GALLIUM試験では、Gに基づく導入及び維持療法は、1202名の治療歴のないFL患者において、Rに基づく治療法に対し治験責任医師評価PFSを有意に改善した（Marcus、上掲）。Gはまた、フェーズ3CLL11試験において両群をクロラムブシルと組み合わせたとき、未治療のCLL患者（n = 663）においてRよりもPFSを延長した（Goede、上掲）。

【0259】

FL及びCLL患者におけるGに基づく治療法の有利性を考えると、GOYAにおいてDLBCL患者にG - CHOPの有用性がなかったことは予想外であった。それは、FL及びCLLといった無痛リンパ増殖性疾患と、DLBCLといった侵襲性のものとの間の、生物学的及び臨床的プロファイルの差に単純に起因していた可能性がある（Lenz, N. E Engl. J. Med. 362, 2010, 1417-1429; Lim、上掲）。実際、オビヌツズマブは、侵襲性が比較的低いか、又はFL同様胚中心に由来するリンパ腫において有用性が高いと思われる。胚中心に由来し、他のDLBCLサブタイプと比べてFLに似ていることが知られているGCBサブタイプ（Morin, Nature 476 2011, 298-303; Shaffer, Nat. Rev. Immunol. 2, 2002, 920-932）は、ABC及び未分類サブタイプより好ましい予後及びそれらとは異なる免疫微小環境を有し、GOYAにおいてR - CHOPを上回るG - CHO

10

20

30

40

50

Pの有効性の傾向が現れ、この発見を支持している。また、オビヌツズマブとリツキシマブの異なる作用モードは、F L及びD L B C Lにおいて、これら薬剤の異なる有用性に関与している可能性がある。しかしながら、この意見を支持するために利用できるデータはまだない。進行中のG O Y Aバイオマーカーデータ分析が、これら差へのさらなる洞察を提供するであろう。特に、投与の中止及びサイクル1での投与のスキップは、G - C H O Pの方が発生回数が多く、このことはA E (I R R 及び血球減少) の率が高いことを反映している；このことが、R - C H O Pと比較して効果がなかったことに貢献したかもしれない。

【 0 2 6 0 】

リツキシマブが最初にC H O Pに追加された後の成果の劇的な改善 (Coiffier、上掲) 以来、D L B C L患者の管理において主な進歩はなされていない。無作為化治験は、サイクル間の間隔を短縮すること (Cunningham, Lancet 381, 2013, 1817-1826)、又は高用量化学療法及び自家幹細胞移植を用いた強化 (Stiff, N. Engl. J. Med. 369, 2013, 1681-1690; Schmitz, Lancet Oncol 13, 2012, 1250-1259) の利点を示すことができなかつた；R - C H O Pに対するボルテゾミブの追加も、非G C B D L B C L患者の無作為化治験において成果を改善することはできず (Leonard, Blood 126, 2015, 811)、レナリドミドを用いた維持はOSを改善しなかつた (Thieblemont, Blood 128, 2016, 471)。D L B C Lの侵襲性の挙動を考えると、異なる作用モードを有する新規の抗C D 2 0抗体によるリツキシマブの置換は、化学療法への不応性を克服するために十分ではないだろう。R - C H O Pと薬物コンジュゲート抗体又は抗B C L 2剤との併用は、最近の第1 / 2相試験の予備調査結果が示すように、より有望であると思われる (Zelentz, Blood 128, 2016, 3032; Tilly, Blood 128, 2016, 1853)。

【 0 2 6 1 】

遺伝子発現プロファイリングを用いたC O O状態の決定は、G C B及びA B C起源サブタイプを含む生物学的に特徴的なサブタイプのD L B C Lを同定した (Lenz, Proc Natl Acad Sci USA 105, 2008, 13520-13525; Scott, J. Clin. Oncol. 33, 2015, 2848-2856)。これら分子サブタイプは、現行の世界保健機関のD L B C Lの分類に含まれることに反映されるように、腫瘍形成及び治療成果に関して重要な意味を有している (Swerdlow, Blood 127, 2016, 2375-2390)。G C Bサブタイプを有する患者は典型的により好ましい成果を有し、A B Cサブタイプには化学療法又は免疫化学療法 (R - C H O Pを含む) 後にそれより低い成果が伴っており、医療ニーズが満たされていない患者の低リスクサブセットを表していると考えられる (後ろ向き研究に示される) (Lenz, Proc. Natl. Acad. Sci. USA、上掲; Scott 2015、上掲)。G O Y Aは、臨床成果に対するC O Oの影響を評価するための最大規模の前向き研究である。C O OサブタイプによるP F Sの比較は、G C B D L B C Lにおけるよりよい成果と一貫しており、そのH Rは、G C Bサブタイプと比較して、A B Cを有する患者における疾患進行のリスクに70%の上昇を示した。未分類サブグループの成果は、A B Cサブグループのものと同様であり、これはいくつかの先行する研究 (Scott 2015 (上掲)) で報告されたものと対照的である。興味深いことに、C O O分類は、O R R及び/又はR E M o D L - B (Davies, Blood 126, 2015, 812) 又はPYRAMID (Leonard、上掲) といった他の前向きに定義された研究におけるP F Sの予備評価と相關していなかった。但し、これら研究は異なるC O Oアッセイを使用していた。D L B C LのC O Oサブタイプを狙った特定の治療は、成果を改善するために別の戦略を提供することができる。B細胞受容体又はN F - B経路を選択的に標的化することは、例えば、R - C H O Pを用いてレナリドミド又はイブルチニブを評価した第2相試験の結果により示唆されるように、D L B C Lサブタイプ (A B C又は非G C B) における有効性を証明することができる (Nowakowski, J Clin Oncol 33, 2015, 251-257; Vitolo, Lancet Oncol. 152014, 730-737; Younes, Lancet Oncol 15, 2014, 1019-1026)。このような戦略は、現在無作為化第3相試験において評価されている。

【 0 2 6 2 】

10

20

30

40

50

G - C H O P 治療患者に報告される A E のプロファイル及び性質は、予想通りであり、新規の安全性シグナルを有さなかった。グレード 3 - 5 の A E 、 S A E 、及び A E による治療中止の発生率は、 R - C H O P 群より G - C H O P 群でやや高く、他の研究において報告されたものと一致していた。このような不整合は、 G と R の異なる構造的及び生物学的プロパティーによるものであろう。

【 0 2 6 3 】

つまり、本試験は、これら患者の大集団において、依然として治療歴のない D L B C L 患者の標準治療である R - C H O P と比較して、 G - C H O P が P F S を改善しないことを実証した。新規の安全性シグナルは同定されなかった。

【 0 2 6 4 】

実施例 3 - D L B C L の新規サブグループにおけるリツキシマブを上回るオビヌツズマブの優位性（予測バイオマーカーによって定義； G O Y A 臨床第 3 相試験の探索的分析の説明と結果）

【 0 2 6 5 】

実施例 3 . 1 - G a z y v a ^{T M} - C H O P は、 D L B C L のバイオマーカー定義サブセットにおいてリツキシマブ - C H O P より優れている - R o c h e 社 G O Y A (B O 2 1 0 0 5) p h 3 臨床治験の結果

【 0 2 6 6 】

概要

リツキシマブ (R) + C H O P 化学療法は、未治療のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (D L B C L) の標準治療である。オビヌツズマブ (G) は、糖改変された I I 型抗 C D 20 モノクローナル抗体である。 G O Y A は、未治療の進行期 D L B C L において G - C H O P と R - C H O P とを比較する無作為化第 3 相試験であった。

【 0 2 6 7 】

1 L D L B C L における G O Y A 治験は、その主要評価項目：階層化 H R 、 P F S : 0 . 9 2 (9 5 % C I 0 . 7 6 - 1 . 1 2) を満たさなかつたが、 G A L L I U M 治験は、 1 L F L (H R 0 . 6 6 , 9 5 % C I 0 . 5 1 - 0 . 8 5 ; 現在提出中) においてリツキシマブを上回る G a z y v a の優位性を実証した。

【 0 2 6 8 】

G O Y A の探索的分析において、リツキシマブを上回る G a z y v a ^{T M} の優位性は、 G C B D L B C L 患者のサブセット及び / 又は C D 5 8 の変異及び / 又は C D 5 8 の低発現を有する患者に見られる。 G a z y v a の有用性が D L B C L のバイオマーカー定義サブグループにおいて同定されたのは初めてである。

【 0 2 6 9 】

この結果は、 G a z y v a に応答する G C B D L B C L 患者のサブセット（複数可）が、複数の方法で、例えば B C L 2 転座及び B C L 2 タンパク質過剰発現を決定することにより、また遺伝子発現プロファイリングを測定すること、例えば線形予測子スコア (L P S) に新規カットオフを用いる N a n o s t r i n g 起始細胞 (C O O) アッセイにより、同定可能であることを示唆している。

【 0 2 7 0 】

方法

胚中心 B 細胞 (G C B) 、活性化 B 細胞 (A B C) 、及び未分類のサブグループへの起始細胞 (C O O) 分類は、 N a n o s t r i n g 研究専用リンパ腫サブタイピングテスト (N a n o s t r i n g T e c h n o l o g i e s , I n c . , S e a t t l e , W A , U S A) を用いる遺伝子発現プロファイリングに基づいていた。

【 0 2 7 1 】

線形予測子スコア (L P S) は、 G O Y A の範囲が - 1 1 3 8 から 4 5 0 4 の連続変数 (N a n o s t r i n g リンパ腫サブタイピングアッセイでの遺伝子の遺伝子発現のための加重平均) である。通常、 L P S は、患者を C O O サブグループ G C B 、 A B C 、未分類へと分類するために使用される。デフォルトの C O O アルゴリズムは、 G C B 又は A B

10

20

30

40

50

Cである可能性に関する 90% のカットオフに基づく GCB / ABC 分類を用いるバイジアン手法を使用する（未分類はバッファーとして働く）。

【0272】

LPS は、初めて臨床成果について直接分析された。LPS は、GOYA 治験の探索的不特定分析での治療効果（G - CHOP 対 R - CHP の有効性）の評価のための連続変数として扱われた。

【0273】

BCL-2 転座は、Bcl-2 Dual Color Break Apart (Vysis, Abbott Molecular) 及びさらに Foundation Medicine 次世代シーケンシングアッセイ、FoundationOne Heme を用いて評価された。BCL-2 タンパク質発現は、Ventana 調査用 IHC アッセイ（BCL2 抗体クローニー、124）を用いて評価された。GOYA 治験における全トランスクリプトーム遺伝子発現は、Truseq (登録商標) RNA Access Library Prep Kit を用いて評価された。CD58 変異は、FoundationOne heme 遺伝子パネルを用いて同定された。

10

【0274】

結果

R (R - CHOP) より G (G - CHOP) の恩恵を受ける DLBCL のバイオマーカー一定義サブグループが同定された：

- ・ BCL2 転座患者（図 4 参照）
- ・ BCL2 タンパク質発現陽性患者（図 5 参照）
- ・ BCL2 タンパク質発現陽性である BCL2 転座患者（図 6 参照）
- ・ GCB DLBCL 患者のサブセット。これらは：
 - 線形予測子スコアの新規カットオフによる、新規サブグループ「強 GCB」（LPS < カットオフを有する患者）への GCB 患者の新規サブグループ分類（図 7 参照）
 - 又は高 BCL2 遺伝子発現を有する GCB 患者
 - 又は BCL2 タンパク質発現陽性である GCB 患者
 - 又は BCL2 転座を有する GCB 患者
 - 又は BCL2 タンパク質発現陽性である BCL2 転座を有する GCB 患者（図 8 参照）として同定することができる。
- ・ 一般に、CD58 変異患者及び / 又は CD58 の低発現を有する患者（図 9 参照）。

20

【0275】

実施例 3.2 - DLBCL の新規分子 FL 様サブグループにおけるリツキシマブを上回るオビヌツズマブの優位性 - 第 3 相 GOYA 治験の結果

方法

GOYA は、1418 名の DLBCL 患者 (pts) において 1L G - CHOP と R - CHOP とを比較することを含む非盲検、無作為化第 3 相試験であった。バイオマーカー試験を、治療前に収集されたホルマリン固定、パラフィン包埋腫瘍組織に対して実施し、中央検査機関において後ろ向きに試験した。COO を、933 名の患者において、NanoString 研究専用 LST (NanoString Technologies Inc., Seattle, WA, USA) を用いて評価した。分子の特徴づけに用いられた追加的なバイオマーカー分析には、FoundationOne (登録商標) Heme (FOH) パネル (n = 499 名の患者) を用いた 467 の遺伝子の DNA 標的化配列決定が含まれ、全トランスクリプトーム遺伝子発現が 552 名の患者において Truseq (登録商標) RNA 配列決定を用いて評価された。Vysis LSI Dual Color Break Apart FISH プローブを使用して、BCL2 転座 (n = 644 名の患者；FISH カットオフ、50%) を同定し、Ventana 調査用 IHC アッセイを用いて BCL2 発現 (BCL2 抗体クローニー、124) を評価し；BCL2 ± IHC を、50% の腫瘍細胞における中程度 / 強い染色と定義した。多変量 Cox 比例ハザードモデル及びエラスティックネット罰則付き回帰 (アルファ = 0.5) が、バイオマーカー

40

50

－治療効果を評価するために使用された。加えて、ブートストラップシミュレーションを実施して、GOYAにおいて観察される治療効果の堅牢性及び独立の試験集団に対する治療効果の一般化可能性を反映するための最適LPS (NanoString LST) を同定した。Benjamini-Hochberg手順を用いてFDRを予測することにより、複数の試験調整を行った（有意性、<5% FDR）。パスウェイエンリッチメント分析が超幾何分布検定を用いて実施された；MsigDBホールマークによって定義された遺伝子セット及び最近の公開物に基づく精選されたFL体細胞突然変異ホールマーク遺伝子セットを用いる遺伝子セット濃縮による。すべての患者はバイオマーカー分析に同意した。

【0276】

結果

連続変数としてLPSを評価することにより、G-CHOPの恩恵を受けるGCB患者のサブグループが同定された。特に、胚中心遺伝子発現プロファイルの強い発現（LPSによる）は、GOYAの患者のR-CHOPとの対比を用いるG-CHOP治療の成果における恩恵にリンクしていた。ブートストラップシミュレーションは、G-CHOPの有効性を、LPSスコアが最低であったGOYA患者の25%（233/933）と予測するための最適なLPSカットオフ（725）を同定した。これら患者は、特に「強GCB」患者と呼ばれ、GOYAにおいて評価可能なGCB患者の43%（233/540）を占めた。G-CHOPを用いて治療された強GCB患者は、治験責任医師が評価した無増悪（HR=0.33, p=0.0007）、無再発（HR=0.47, p=0.003）、及び全生存期間（HR=0.41, p=0.019）の観点から、R-CHOPを用いて治療された患者より有意により臨床成果を達成した（図10、12；表4参照）。多変量分析では、観察された有用性はベースラインの実態的人口統計学及び疾患特性とは無関係であった。安全性は、いずれかのレジメンと同様であった。FOH、Truseq RNA、及びBCL2 IHC/FISH GOYAデータを、強GCB患者の分子の特徴づけに使用した。他のGCB患者と比較したFOHデータに対する遺伝子セット分析では、強GCB患者はFL患者（「弱GCB」：FDR、3.54e-9）に特徴的な変異について有意に偏っていた。特に、複数のm7-FLIPI遺伝子におけるBCL2転座及び変異は、他のDLBCLサブグループに対し、強GCB患者に高度に濃縮されていた（図11）。中央病理診断には、強GCBサブセットにおける形質転換無痛NHLの証拠はなかった。

【0277】

結論

GOYA治験のデータを分析することにより同定されたのは、「強GCB」と呼ばれる全DLBCL患者の少なくとも約25%を含む、新規の臨床的及び分子的に特徴的なGCB DLBCLのサブグループであった。この特徴的なサブグループは、遺伝子発現プロファイリング（例えば、NanoString LSTアッセイにLPSカットオフ725を用いる）によって同定可能であり、FL患者にも多く同定される変異を特徴としていた（Morin（上掲）参照）。G-CHOPを用いる治療は、1L DLBCL患者のこの新規サブセットにおいて、R-CHOPを上回る実質的な臨床的有用性をもたらすものである。

【0278】

本発明は、以下のヌクレオチド及びアミノ酸配列を参照する：

配列番号1：

オビヌツズマブの重鎖可変領域のアミノ酸配列。

マウス - ヒトキメラポリペプチド。

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Tyr Ser
Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe

10

20

30

40

50

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

配列番号 2 :

オビヌツズマブの KV1 軽鎖可変領域のアミノ酸配列

マウス - ヒトキメラポリペプチド

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
 Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Val Ser Gly Val Pro
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn
 Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 Arg Thr Val

10

配列番号 3 :

オビヌツズマブの重鎖可変領域をコードする核酸配列

マウス - ヒトキメラ DNA

caggtgcaat tggcagtc tggcgctgaa gtttagaaggc ctgggagttc agtgaaggc	60
tccctgcagg cttccggata cgccctcagc tatttttggaa tcaattgggt gcggcaggcg	120
cctggacaag ggctcgatgt gatgggacgg atctttcccg gcgatgggta tactgactac	180
aatggaaat tcaagggcag agtcacaatt accggccaca aatccactag cacagcctat	240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc aagaaatgtc	300
tttgatggtt actggcttgt ttactggggc cagggAACCC tggtcaccgt ctcctca	357

20

配列番号 4 :

オビヌツズマブの KV1 軽鎖可変領域をコードする核酸配列

マウス - ヒトキメラ DNA

gatatcgtga tgaccagac tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccccccagc	60
attagctgca ggtcttagcaa gagcctcttg cacagcaatg gcatcactta tttgtattgg	120
tacctgcaaa agccaggcgtc gtctccacag ctcctgattt atcaaatgtc caaccttgtc	180
tctggcgtcc ctgaccgggtt ctccggatcc gggtcaggca ctgatttac actgaaaatc	240
agcaggggtgg aggctgagga ttttttttttattactgtcg ctcagaatct agaacttcct	300
tacacccctcg gcggaggac caaggtggag atcaaacgtt cgggtt	345

30

配列番号 5 :

オビヌツズマブの重鎖のアミノ酸配列。可変領域はアミノ酸位置 1 から 119 を含む。

QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYAFS YSWINWVRQA PGQGLEWMGR	50
IFPGDGDTDY NGKFGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARNV	100
FDGYWLVYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTS GG TAALGCLVKD	150
YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTQTY	200
ICNVNKHPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK	250
DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNK TKPREEQYNS	300
TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV	350
YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESENQPE NNYKTPPVL	400
DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK	449

40

配列番号 6 :

オビヌツズマブの KV1 軽鎖のアミノ酸配列。可変領域はアミノ酸位置 1 から 115 を含む。

DIVMTQTPLS LPVTPGE PAS ISCRSSKSLL HSNGITYLYW YLQKPGQSPQ 50'
 LLIYQMSNLV SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCAQNLELP 100'
 YTFGGGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK 150'
 VQWKVDNALQ SGNSQESTVE QDSKDSTYSL SSTTL SKAD YEHKHVYACE 200'
 VTHQGLSSPV TKS FNR GEC 219'

配列番号 7 :

オビヌツズマブの重鎖可変領域をコードする核酸配列（B - H H 6）。

CAGGTGCAATTGGTGCAGTCTGGCGCTGAAGTTAA
GAAGCCTGGGAGTTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG
CTTCCGGATACGCCTTCAGCTATTCTTGGATCAATT
GGGTGCGGCAGGCGCCTGGACAAGGGCTCGAGTG
GATGGGACGGATCTTCCC GGCGATGGGGATACTG
ACTACAATGGGAAATTCAAGGGCAGAGTCACAATT
ACCGCCGACAAATCCACTAGCACAGCCTATATGGA
GCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGT
ATTACTGTGCAAGAAATGTCTTGATGGTTACTGGC
TTGTTTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCT
CCTCA

10

20

配列番号 8 :

オビヌツズマブのKV1軽鎖可変領域をコードする核酸配列。

GATATCGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCC
GTCACCCCTGGAGAGGCCGCCAGCATTAGCTGCAG
GTCTAGCAAGAGCCTCTTGACAGCAATGGCATCA
CTTATTGTATTGGTACCTGCAAAAGCCAGGGCAG
TCTCCACAGCTCCTGATTATCAAATGTCCAACCTT
GTCTCTGGCGTCCCTGACCGGTTCTCCGGATCCGGG
TCAGGCACTGATTCACACTGAAAATCAGCAGGGT
GGAGGCTGAGGATGTTGGAGTTATTACTGCGCTC
AGAATCTAGAAACTTCCTTACACCTCGGCGGAGGG
ACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGTG

30

40

配列番号 9 :

リツキシマブの重鎖のアミノ酸配列。

50

リツキシマブ重鎖キメラ

QVQLQQPGAEVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSY

NQKFKGKATLTADKSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVS

AASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS

SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKAEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG

GPSVFLFPPPKDLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY

NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSRD

ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR

WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

配列番号 10 :

リツキシマブの軽鎖のアミノ酸配列。

リツキシマブ軽鎖キメラ.

Q I V L S Q S P A I L S A S P G E K V T M T C R A S S S V S Y I H W F Q Q K P G S S P K P W I Y A T S N L A S G V P V R

F S G S G S G T S Y S L T I S R V E A E D A A T Y Y C Q Q W T S N P P T F G G G T K L E I K R T V A A P S V F I F P P S

D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L

30

S K A D Y E K H K V Y A C E V T H Q G L S S P V T K S F N R G E C

配列番号 11 :

ホモサピエンス(ヒト)CD58をコードするヌクレオチド配列の例(変異体1)。

1 gggccgcccgg ctgccagccc agggcggggc ggagccctac ttctggccga ccgcgttaggc

61 ggtgcttcaa cttaggcgtg cttgtggctg ggcactcgcg cagaggccgg cccgacgagc

121 catggttgct gggagcgcacg cggggcgggc cctgggggtc ctcagcgtgg tctgcctgct

181 gcactgcttt gtttcatca gctgttttc ccaacaaata tatggtgttgc tgtatggaa

241 tgtaacttccatgtaccaa gcaatgtgcc ttaaaagag gtcctatggaa aaaaacaaaaa

301 ggataaagtt gcagaactgg aaaattctga attcagagct ttctcatctt taaaaaatag

361 gttttatcta gacactgtgt caggtagcct cactatctac aacttaacat catcagatga

421 agatgagtat gaaatggaaat cgccaaatat tactgataacc atgaagtct ttctttatgt

481 gcttgagtct cttccatctc ccacactaac ttgtgcattg actaatggaa gcattgaagt

541 ccaatgcatg ataccagagc attacaacag ccatcgagga ctataatgt actcatggga

601 ttgtcctatg gagcaatgta aacgtaactc aaccagtata tatttaaga tggaaaatga

661 tcttccacaa aaaatacagt gtactcttag caatccatta ttaataacaa catcatcaat

721 cattttgaca acctgttatcc caagcagcgg tcattcaaga cacagatatg cacttataacc

781 cataccatta gcagtaatta caacatgtat tgtgctgtat atgaatggta ttctgaaatg

841 tgacagaaaa ccagacagaa ccaactccaa ttgattggta acagaagatg aagacaacag

40

50

901 cataactaaa ttatTTaaa aactaaaaag ccatctgatt tctcatttga gtattacaat
 961 ttttgaacaa ctgtggaaa tgtaacttga agcagctgct ttaagaagaa atacccacta
 1021 acaaagaaca agcattagtt ttggctgtca tcaacttatt atatgactag gtgcttgctt
 1081 ttttgcag taaattgttt ttactgatga tgtagatact ttgtaaata aatgtaaata
 1141 tgtacacaag tga

配列番号12:

ホモサピエンス(ヒト)CD58のアミノ酸配列の例(アイソフォーム1)。

1 mvagsdagra lgv1svvc11 hcffffiscfs qqiygv
 vygn vtfhvpsnvp lkevlwkkqk
 61 dkvaelense frafssfknr vyltdtvsgs1 tiynl 10
 tssde deyemespni tdtmkfflyv
 121 les1psptlt caltngsiev qcmiphehyns hr gl
 imyswd cpmeqckrns tsiyfkmen
 181 lpqkiqctl nplfnttssi ilttcipssg hs rh
 ryalip iplavittci vlymngilkc
 241 drkpdrtnsn

配列番号13:

ホモサピエンス(ヒト)BCL2をコードするヌクレオチド配列の例。

(変異体アルファ)。

1 ttctgtgaa gcagaagtct ggaaatcgat ctggaaatcc tcctaatttt tactccctct 20
 61 ccccgcgact cctgattcat tggaaagttt caaatcagct ataactggag agtgcgtgaag
 121 attgatggga tcgtgcctt atgcattgt ttgggttta caaaaaggaa acttgacaga
 181 ggatcatgct gtactaaaa aataacaacat cacagaggaa gttagactgat attaacaata
 241 cttactaata ataacgtgcc tcatgaaata aagatccgaa aggaatttggaa ataaaaattt
 301 cctgcacatc atgccaagggg ggaaacacca gaatcaagtgt ttccgcgtga ttgaagacac
 361 cccctcgcc aagaatgcaa agcacatcca ataaaaatgc tggattataa ctccctttct
 421 ttctctgggg gcccgtgggt gggagctggg gcgagagggt ccgttggccc ccgttgcctt
 481 tcctctggga aggtggcgc acgctggag aacagggtagataaccggg agatagtgat
 541 gaagtacatc cattataagc tgtcgacagag gggctacgag tggatgcgg gagatgtgg
 601 cgccgcgcgc cccggggccg ccccccgcacc gggcatcttc tcctcccagc ccggcacac
 661 gccccatcca gcccgcattccc gggacccggc cgcaggacc tcgcgcgtgc agacccggc
 721 tgccccggc gcccgcgcgg ggcctgcgtc cagccgggtg ccacctgtgg tccacctgac
 781 cctccgcacg gcccgcacg acttctcccg ccgcgtaccgc cgcgacttcg ccgagatgtc
 841 cagccagctg cacctgacgc cttcaccgc gcggggacgc ttgccacgg tggatggagga
 901 gctcttcagg gacggggta actggggag gattgtggcc ttcttgagt tcggatgggt
 961 catgtgtgtg gagagcgtca accggagat gtcgcctgtg gtggacaaca tcgcctgtg
 1021 gatgactgag tacctgaacc ggcacctgca cacctggatc caggataacg gaggctggga
 1081 tgccttgcg gaactgtacg gcccagcat gcggcctctg ttgtattct cctggctgtc
 1141 tctgaagact ctgctcagtt tggccctggt gggagctgc atcaccctgg gtgcctatct
 1201 gggccacaag tgaagtcaac atgcctgcc caaacaata tgc当地aaagg tcaactaaac
 1261 agtagaaata atatgcatttgc tcaactgtatc accatgaaac aaagctgcag gctgttaag
 1321 aaaaaataac acacatataa acatcacaca cacagacaga cacacacaca cacaacaatt
 1381 aacagtcttcc aggcaaaacg tcaaatcagc tatattactgc caaaggaaa tatcatttat
 1441 ttttacatt attaagaaaa aaagatttat ttatTTaaa cagtcacatc aaaactccctg
 1501 tctttggaaa tccgaccact aattgccaag caccgcctcg tggatgccttgc
 1561 ctgtgcctgt aaacatagat tcgccttcca tggatggc cggatcacca tctgaagagc
 1621 agacggatgg aaaaaggacc tgatcattgg ggaagctggc ttctggctg ctggaggctg
 1681 gggagaaggt gttcattcac ttgcatttct tggccctggg ggctgtgata ttaacagagg
 1741 gagggttccct gtggggggaa gtccatgcct ccctggcctg aagaagagac tctttgcata
 1801 tgactcacat gatgcataacc tggatggagg aaaagagttt ggaacttcag atggacctag 50

1861 tacccactga gattccacg ccgaaggaca gcgatggaa aaatgccctt aaatcatagg
 1921 aaagtatttt ttaagctac caattgtgcc gagaaaagca ttttagcaat ttatacaata
 1981 tcattccagta ccttaagccc tgattgtgt tattcatata ttttgatac gcacccccc
 2041 actcccaata ctggcttgt ctgagtaaga aacagaatcc tctggactt gaggaagtga
 2101 acatttcggt gacttccgca tcaggaaggc tagagttacc cagagcatca ggccgccaca
 2161 agtgcctgct ttaggagac cgaagtccgc agaacctgcc tggcccttccag ctggaggcc
 2221 tggcccttggaa actgagccgg ggccctcact ggcctcccttcc agggatgtac aacagggcag
 2281 tgggtctcc gaatgtctgg aagctgatgg agctcagaat tccactgtca agaaagagca
 2341 gtagaggggt gtggctgggc ctgtcacccctt gggccctcc aggttagggcc gtttcacgt
 2401 ggagcatggg agccacgacc cttcttaaga catgtatcac ttagagggga aggaacagag 10
 2461 gccctggcc cttcctatca gaaggacatg gtgaaggctg ggaacgtgag gagaggcaat
 2521 ggcacggcc cattttggct gtgcacatg gcacgttggc tggcccttcc tggcccttcc
 2581 gtgagttaa agcaaggctt taaatgactt tggagagggt cacaatccctt aaaagaagca
 2641 ttgaagttagt gtgtcatggta ttaatttggacc cctgtctatg gaattacatg taaaacattt
 2701 tcttgcact gtagtttgtt tttatggaa aacctgacaa aaaaaaaagtt ccaggtgtgg
 2761 aatatggggg ttatctgtac atccctgggc attaaaaaaaaaa aaatcaatgg tggggacta
 2821 taaagaagta acaaaaagaag tgacatcttc agcaaataaa ctaggaaattt ttttttctt
 2881 ccagttttaga atcagccttga aacattgtat ggaataactc tggcatttttgcattata
 2941 taccatttat ctgtttaac tttggatgt actctgttca atgtttaatg ctgtgggttga
 3001 tatttcgaaa gctgctttaa aaaaatacat gcatctcagc gttttttgtt ttttaatttt
 3061 atttagttat ggcctataca ctatgttga gcaaagggtga tcgtttctgtt tttgagattt
 3121 ttatctcttgc attcttcaaa agcattctga gaagggtgaga taagccctga gtctcagct
 3181 cctaagaaaa acctggatgt cactggccac tgaggagctt tggccacc aagtcatgt
 3241 cattccacg tcaacagaat tggcttattgtt gacagttata tctgttgcctt cttgaccc
 3301 gtttcttggaa ggttccctcg tccctggca attccgcatt taattcatgg tattcaggat
 3361 tacatgcatttggtaa cccatgagat tcattcagtt aaaaatccag atggcaaattt
 3421 accagcagat tcaaacttat ggtggtttgc ctttagaga gttgcatttac gtggccgtt
 3481 tcaacacaga cccaccaga gccccttgc cttcccttgc cggggccctt ctcatggct
 3541 tccttcagggtt tcccttggaa atgcagggtt gcttacgctc caccagaaaa gcaggaaacc
 3601 tgggtatga agccagacccctt cccggccggg ctcaggaa cagaatgtac agaccttgc
 3661 atgattctaa ttttaagca aaatattttt tttatggaaagg tttacattgtt caaagtgtat 30
 3721 aatatggaaat atccaatccctt gtgccttat cctgcacccaa tcattttat ggagtcaattt
 3781 tgcagttatgc tccacgttgc aagatcccttcc aagctgtttt agaagtaaca atgaagaac
 3841 tggacgtttt taatataaag cctgtttgtt cttttgttgc tggccaaacggg gattcacag
 3901 agtatttggaa aatgtatataat tttatggaa gtcacggggg ctaattgtctt gctggctgccc
 3961 ttttgcgttgc gggttttttt acctgggtttt aataacagta aatgtgcctt ggccttggc
 4021 cccagaactg tacagtatttgc tggctgcact tgcattttttttt gttttttttt ttttgcatttt
 4081 cttattgtta aaaaacatgtt agaagcaatg aatgtatataaa aacgccttca ctagtcat
 4141 ttttcttgc tttttttttt tcatttatatc taattttttt gttttttttt gttttttttt aacagagaaac
 4201 catccctatttttgcatttgc ggggtttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt
 4261 aaaaacatgttgc tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt
 4321 tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt
 4381 atctgagaac cttcccttgc cttcccttgc cttcccttgc cttcccttgc cttcccttgc
 4441 cagaatgaca gtcacggggg tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt
 4501 agaaaactctt ggcaggcttta agatggaa taaagtcaca gaattaaggaa agcacccctt
 4561 tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt
 4621 tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt
 4681 gttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt
 4741 atcaagatta aatgtaaata atcagggcaat tcccaacaca tttttttttt tttttttttt tttttttttt
 4801 gttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 50

配列番号 1 4 :

ホモサピエンス(ヒト) BCL2 のアミノ酸配列の例

(アイソフォームアルファ)。

1 mahagrtgyd nreivmkyih yklsqrgyew dagdvgapp gaapapgifs sqpghtphpa
61 asrdpvarts plqtpaapga aagpalspvp pvvhltlqa gddfsrryrr dfaemssqlh
121 ltpftargf atvveelfrd gvnwgrivaf fefggvmcve svnremsply dnialwmtey
181 lnrrhlhtwig dnqqwdafve lyqpsmrplf dfswlsktl lslalvqaci tlqaylqhk

10

20

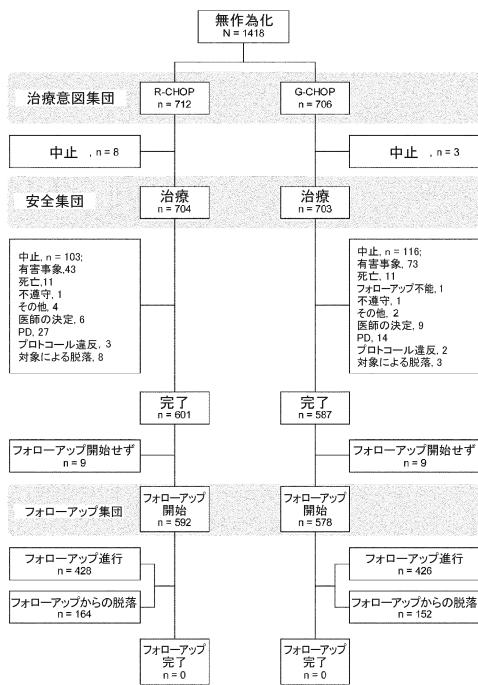
30

40

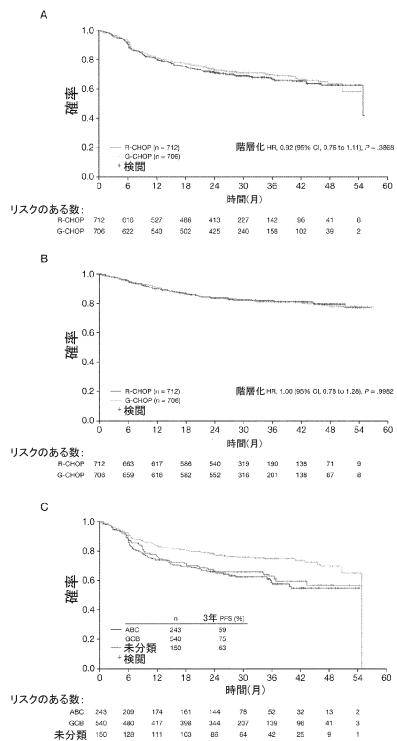
50

【図面】

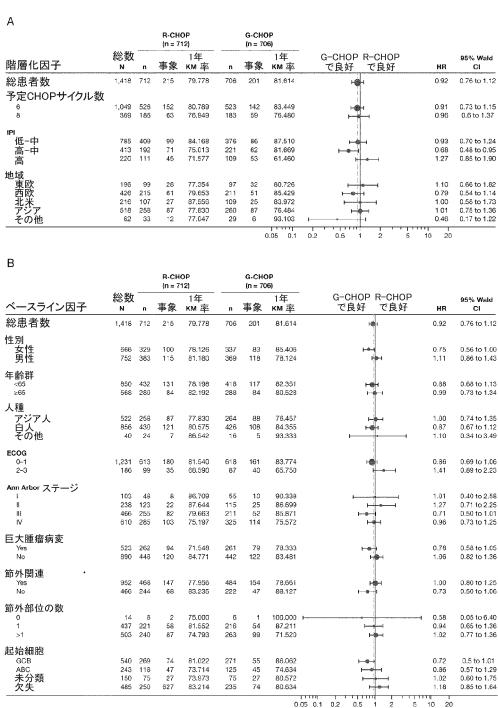
【図 1】



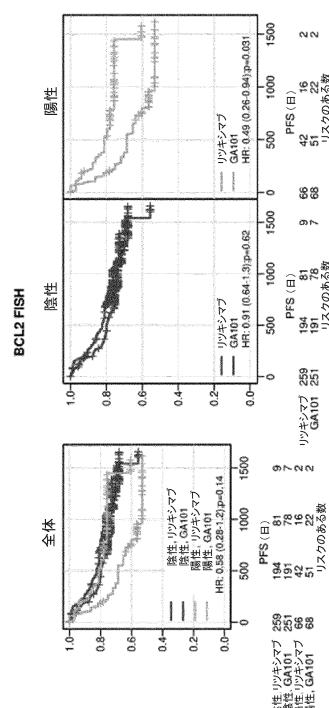
【図 2】



【図 3】



【図 4】



10

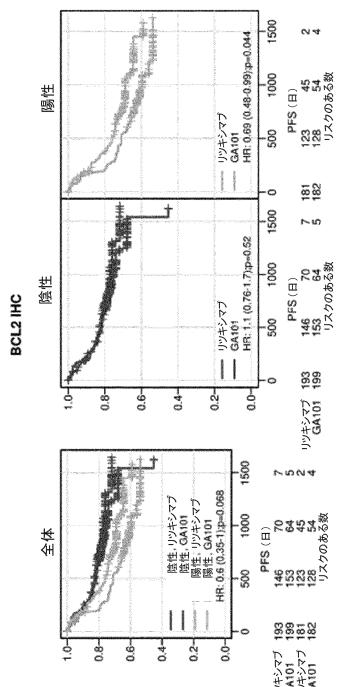
20

30

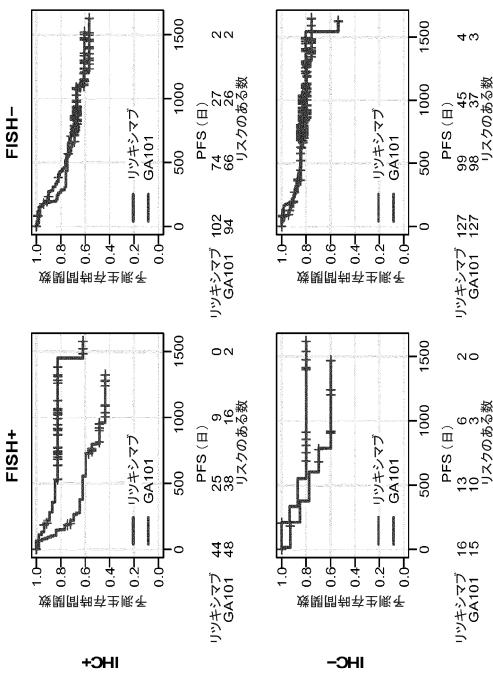
40

50

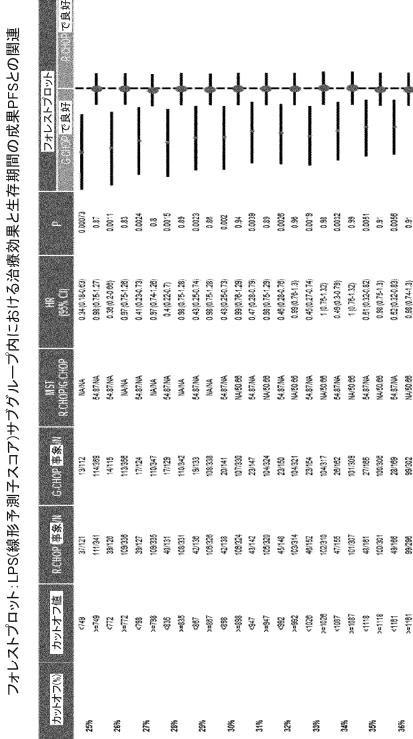
【図5】



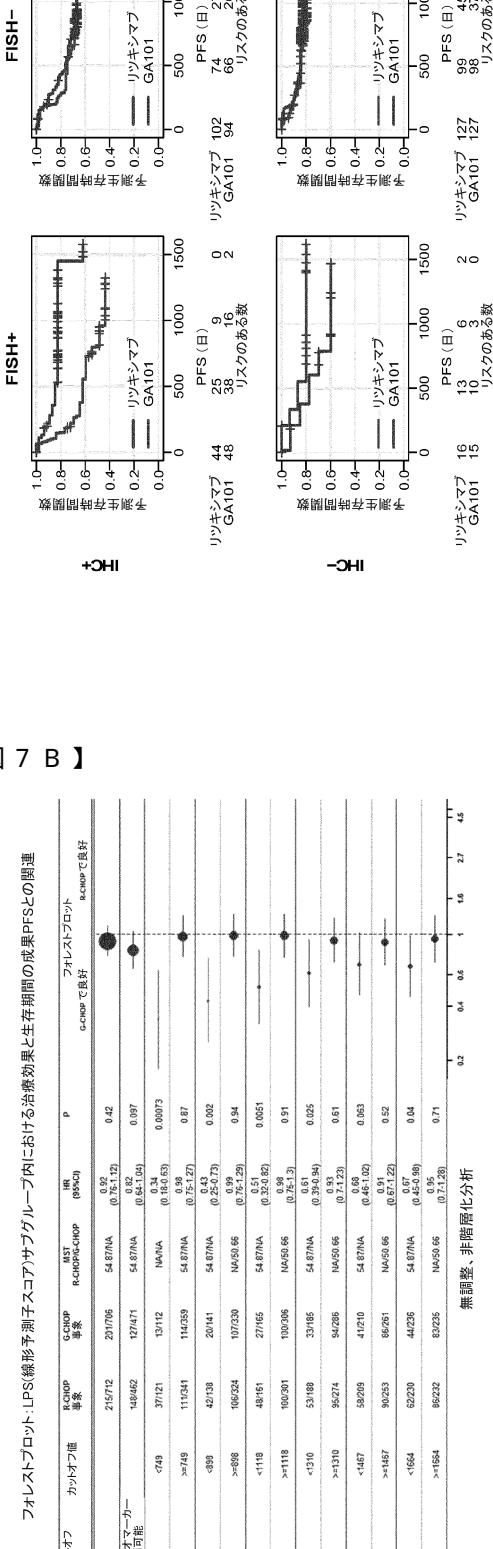
【図6】



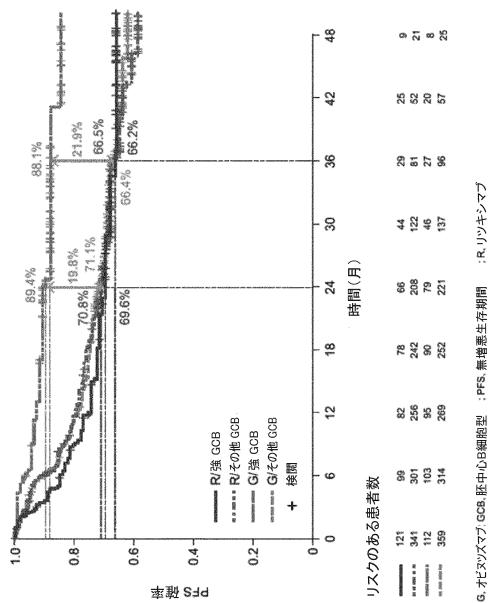
【図7 A】



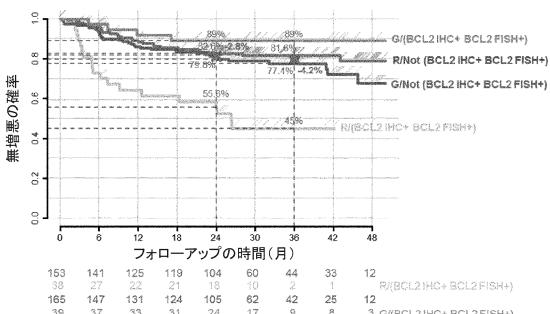
【図7 B】



【図 7 C】

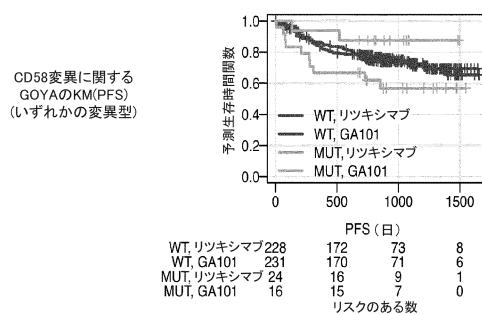


【図 8】

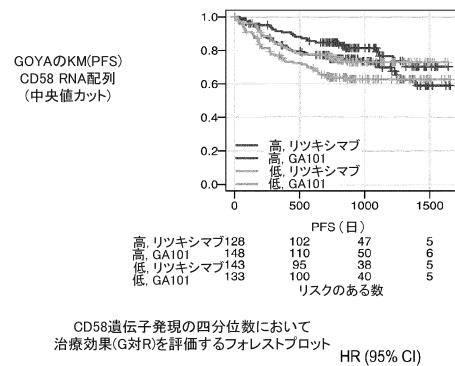


10

【図 9 - 1】

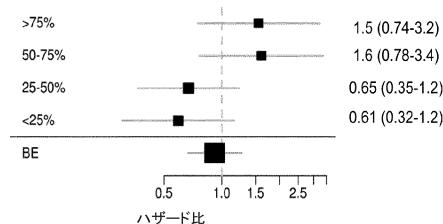


【図 9 - 2】



20

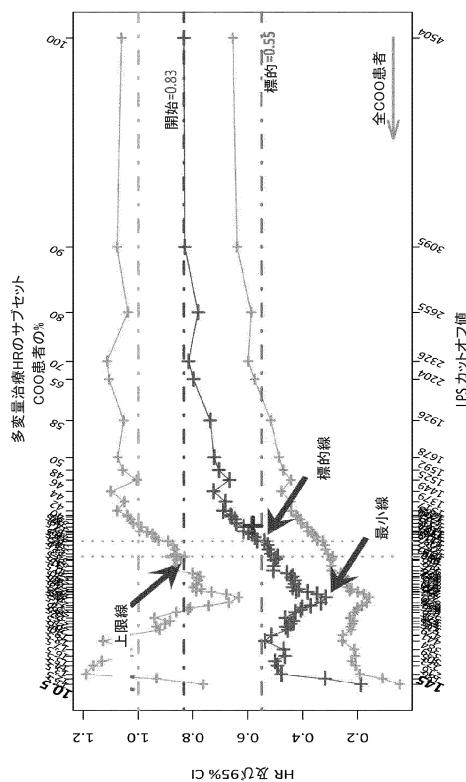
30



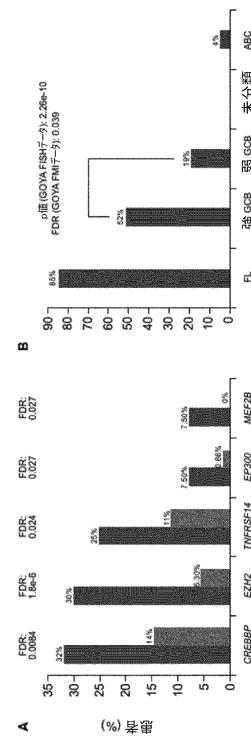
40

50

【図 10】



【図 11】



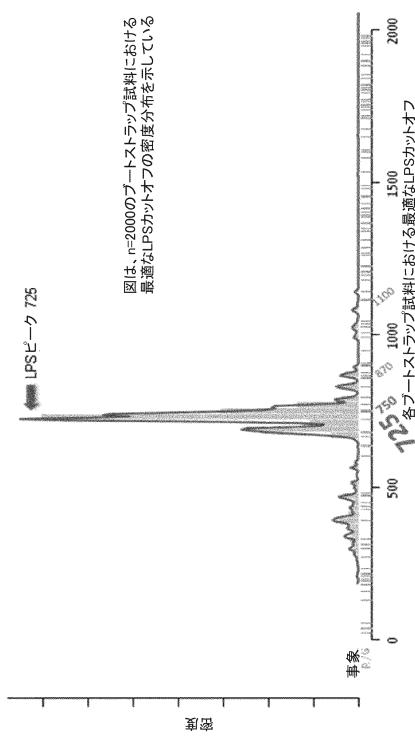
*GOYA Foundation Medicine NSCLCとGOYAFISHデータベースからログ取引して同定されたDLBCI種類(50カットオフ):
文献に基づくFL有病率: DLBCI 20%, DLBCI非癌: GGB 11%, DGGB 33%
ABC: 活性化B細胞:FDR:陽性率: FISH: 荧光in situハイブリダイゼーション: GGB: 阳性B細胞: NGS: 次世代配列決定

10

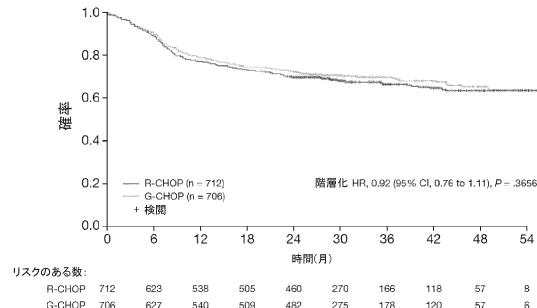
20

30

【図 12】



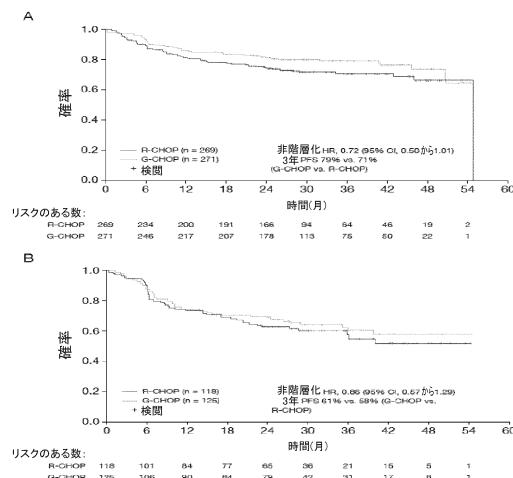
【図 13】



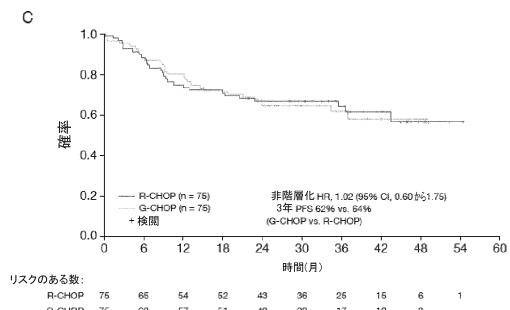
40

50

【図 14-1】



【図 14-2】



10

【配列表】

0007418322000001.app

20

30

40

50

フロントページの続き

クストラッセ 32

審査官 川合 理恵

(56)参考文献 Hematologocal ONCOLOGY , 2017年06月 , Vol. 35, Issue S2, No. 122 , p. 131-133

Blood , 2016年 , Vol. 128, No. 22 , p. 470

Blood , 2016年 , Vol. 128, No. 22 , p. 3032

PNAS , 2008年 , Vol. 105, No. 36 , p. 13520-13525

(58)調査した分野 (Int.Cl. , DB名)

A 61K

A 61P

JST Plus / JMED Plus / JST7580 (JDreamIII)

CAPLus / REGISTRY / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)