

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)**(11) 공개번호** 10-2021-0133237**(43) 공개일자** 2021년11월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) **A61K 39/00** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07K 16/2803 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)

(21) 출원번호 **10-2021-7029937**

(22) 출원일자(국제) **2020년02월27일**
 심사청구일자 **없음**

(85) 번역문제출일자 **2021년09월16일**

(86) 국제출원번호 **PCT/US2020/020135**

(87) 국제공개번호 **WO 2020/176748**
 국제공개일자 **2020년09월03일**

(30) 우선권주장
 62/811,513 2019년02월27일 미국(US)
 (뒷면에 계속)

(71) 출원인
제넨테크, 인크.
 미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우스 샌프란시스코 디엔에이 웨이 1

(72) 발명자
멍, 레이몬드, 디.
 미국 94080-4990 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 디엔에이 웨이 1
시에, 로버트 원천
 미국 94080-4990 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 디엔에이 웨이 1
 (뒷면에 계속)

(74) 대리인
장덕순, 이귀동

전체 청구항 수 : 총 108 항

(54) 발명의 명칭 항-TIGIT 및 항-CD20 또는 항-CD38 항체로 치료를 위한 투약**(57) 요약**

본원 발명은 암의 치료를 위한 투약 방법을 제공한다. 특히, 항-TIGIT 길항제 항체 및 항-CD20 항체 또는 항-CD38 항체의 조합을 투여함으로써, 암, 예컨대 혈액암을 앓는 인간 환자를 치료하기 위한 방법이 제공된다.

(52) CPC특허분류

C07K 16/2887 (2013.01)
C07K 16/2896 (2013.01)
A61K 2039/507 (2013.01)
A61K 2039/54 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)

(72) 발명자

파틸, 남라타 스리바스타바

미국 94080-4990 캘리포니아주 사우스 샌 프란시스
 코 디엔에이 웨이 1

켈리, 셀 키이스

미국 94080-4990 캘리포니아주 사우스 샌 프란시스
 코 디엔에이 웨이 1

클링-밀러, 카렌 린

미국 94080-4990 캘리포니아주 사우스 샌 프란시스
 코 디엔에이 웨이 1

플래너건, 윌리엄 마이클

미국 94080-4990 캘리포니아주 사우스 샌 프란시스
 코 디엔에이 웨이 1

(30) 우선권주장

62/832,769	2019년04월11일	미국(US)
62/835,941	2019년04월18일	미국(US)
62/866,309	2019년06월25일	미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

혈액암을 앓는 개체를 치료하는 방법이며,

적어도 9회의 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 약 30 mg 내지 약 1200 mg 사이의 고정된 용량의 항-TIGIT 길항제 항체 및 약 8 mg/kg 내지 약 24 mg/kg 사이의 용량의 항-CD38 항체를 개체에게 투여하는 단계를 포함하고,

(a) 항-TIGIT 길항제 항체는 3 주마다 1회 투여되고,

(b) 항-CD38 항체는 1-3차 투약 주기 각각 동안 주 1회, 4-8차 투약 주기 각각 동안 3 주마다 1회, 및 9차 투약 주기부터는 4 주마다 1회 투여되는 것인

방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 각 투약 주기의 길이는 21 일인 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 항-TIGIT 길항제 항체는 각 투약 주기의 대략 1일 자에 투여되는 것인 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD38 항체는 1-3차 투약 주기 각각의 대략 1일 자, 8일 자 및 15일 자에, 4-8차 투약 주기 각각의 대략 1일 자에, 및 9차 투약 주기의 대략 1일 자에 투여되는 것인 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 항-TIGIT 길항제 항체 및 항-CD38 항체는 둘 모두 1-9차 투약 주기 각각의 대략 1일 자에 투여되는 것인 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 항-TIGIT 길항제 항체는 항-CD38 항체에 앞서 투여되는 것인 방법.

청구항 7

제6항에 있어서,

항-TIGIT 길항제 항체 투여 이후의 첫 번째 관찰 기간 및

항-CD38 항체 투여 이후의 두 번째 관찰 기간

을 포함하는 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 첫 번째 관찰 기간 및 두 번째 관찰 기간은 각각 약 30 분 내지 약 60 분 사이의 길이인 방법.

청구항 9

제5항에 있어서, 항-CD38 항체는 항-TIGIT 길항제 항체에 앞서 투여되는 것인 방법.

청구항 10

제9항에 있어서,

항-CD38 항체 투여 이후의 첫 번째 관찰 기간 및

항-TIGIT 길항제 항체 투여 이후의 두 번째 관찰 기간
을 포함하는 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 첫 번째 관찰 기간 및 두 번째 관찰 기간은 각각 약 30 분 내지 약 60 분 사이의 길이인 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 투약 섭생은 적어도 12회의 투약 주기를 포함하는 것인 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 투약 섭생은 적어도 16회의 투약 주기를 포함하는 것인 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD38 항체의 각 투여에 앞서 코르티코스테로이드를 개체에게 투여하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD38 항체의 각 투여에 앞서 해열제를 개체에게 투여하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD38 항체의 각 투여에 앞서 항히스타민제를 개체에게 투여하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD38 항체의 각 투여에 앞서 코르티코스테로이드, 해열제 및 항히스타민제를 개체에게 투여하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 18

제14항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,
코르티코스테로이드는 메틸프레드니솔론이고/이거나
해열제는 아세트아미노펜이고/이거나
항히스타민제는 디펜히드라민인
방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD38 항체 투여 이후의 2일 각각에 코르티코스테로이드를 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 약 16 mg/kg의 용량의 항-CD38 항체를 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD38 항체는 항-CD38 길항제 항체인 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD38 항체는 하기의 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 것인 방법:

- (a) SFAMS (서열 번호: 20)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1,
- (b) AISGSGGGTYADSVKG (서열 번호: 21)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2,
- (c) DKILWFGPEVFDY (서열 번호: 22)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3,
- (d) RASQSVSSYLA (서열 번호: 23)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1,
- (e) DASNRAT (서열 번호: 24)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및
- (f) QQRSNWPPTF (서열 번호: 25)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3.

청구항 23

제22항에 있어서, 항-CD38 항체는 하기의 경쇄 가변 영역 프레임워크 영역 (FR)을 더 포함하는 것인 방법:

- (a) EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC (서열 번호: 26)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1,
- (b) WYQQKPGQAPRLIY (서열 번호: 27)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2,
- (c) GIPARFSGSGGTDFLTISLSEPEDFAVYYC (서열 번호: 28)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3, 및
- (d) GQGTLVTVSS (서열 번호: 29)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4.

청구항 24

제23항에 있어서, 항-CD38 항체는 하기의 중쇄 가변 영역 FR을 더 포함하는 것인 방법:

- (a) EVQLLESGLLVQPGGSLRLSCAVSGFTFN (서열 번호: 30)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1,
- (b) WVRQAPGKGLEWVS (서열 번호: 31)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2,
- (c) RFTISRDNKNTLYLQMNSLRRAEDTAVYFCAK (서열 번호: 32)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3, 및
- (d) WQGTLVTVSS (서열 번호: 33)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4.

청구항 25

제22항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD38 항체는 하기를 더 포함하는 것인 방법:

- EVQLLESGLLVQPGGSLRLSCAVSGFTFNSFAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGGT
YYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRRAEDTAVYFCAKDKILWFGPEVFDYWGQGTLLTVSS
- (a) (서열 번호: 34)

의 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 (VH) 도메인,

- EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLIYDASNRATGIP
(b) ARFSGSGSGTDFLTISLSEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGTLKVEIK (서열 번호: 35)

의 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 (VL) 도메인, 또는

- (c) 상기 (a)의 경우에서와 같은 VH 도메인 및 상기 (b)의 경우에서와 같은 VL 도메인.

청구항 26

제25항에 있어서, 항-CD38 항체는 하기를 포함하는 것인 방법:

- (a) 서열 번호: 34의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인, 및
- (b) 서열 번호: 35의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD38 항체는 단일클론 항체인 방법.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD38 항체는 인간 항체인 방법.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD38 항체는 전장 항체인 방법.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD38 항체는 다라투무맙인 방법.

청구항 31

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD38 항체는 Fab, Fab', Fab'-SH, Fv, 단일 사슬 가변 단편(scFv), 및 (Fab')₂ 단편으로 구성된 군에서 선택되는, CD38에 결합하는 항체 단편인 방법.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD38 항체는 IgG 부류 항체인 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, IgG 부류 항체는 IgG1 하위부류 항체인 방법.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD38 항체를 개체에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 혈액암은 골수종인 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 골수종은 다발성 골수종 (MM)인 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, MM은 재발성 또는 불응성 MM인 방법.

청구항 38

혈액암을 앓는 개체를 치료하기 위한 방법이며,

적어도 일차, 이차와 삼차 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 약 30 mg 내지 약 1200 mg 사이의 고정된 용량의 항-TIGIT 길항제 항체 및 약 250 mg/m² 내지 약 500 mg/m² 사이의 용량의 항-CD20 항체를 개체에게 투여하는 단계를 포함하고,

(a) 항-TIGIT 길항제 항체는 3 주마다 1회 투여되고,

(b) 항-CD20 항체는 주 1회 투여되는 것인

방법.

청구항 39

제38항에 있어서,

- (a) 투약 섭생의 각 투약 주기는 항-TIGIT 길항제 항체의 단일 용량을 포함하고,
- (b) 일차 투약 주기는 항-CD20 항체의 첫 번째 용량 (C1D1), 두 번째 용량 (C1D2) 및 세 번째 용량 (C1D3)을 포함하고,
- (c) 이차 투약 주기는 항-CD20 항체의 첫 번째 용량 (C2D1), 두 번째 용량 (C2D2) 및 세 번째 용량 (C2D3)을 포함하고,
- (d) 삼차 투약 주기는 항-CD20 항체의 적어도 첫 번째 용량 (C3D1) 및 두 번째 용량 (C3D2)을 포함하는 것인 방법.

청구항 40

제38항 또는 제39항에 있어서, 투약 섭생은 항-CD20 항체의 총 8회 용량을 포함하는 것인 방법.

청구항 41

제38항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 각 투약 주기의 길이는 21 일인 방법.

청구항 42

제38항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 각 투약 주기의 대략 1일 자에 항-TIGIT 길항제 항체를 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 43

제38항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 일차 투약 주기의 대략 1일 자, 8일 자 및 15일 자 각각에 항-CD20 항체의 C1D1, C1D2 및 C1D3을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 44

제38항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 이차 투약 주기의 대략 1일 자, 8일 자 및 15일 자 각각에 항-CD20 항체의 C2D1, C2D2 및 C2D3을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 45

제38항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 삼차 투약 주기의 대략 1일 자 및 8일 자 각각에 항-CD20 항체의 C3D1 및 C3D2을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 46

제38항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 항-TIGIT 길항제 항체 및 항-CD20 항체는 둘 모두 1차, 2차, 및 3차 투약 주기 각각의 대략 1일 자에 투여되는 것인 방법.

청구항 47

제46항에 있어서, 항-TIGIT 길항제 항체는 항-CD20 항체에 앞서 투여되는 것인 방법.

청구항 48

제46항 또는 제47항에 있어서,
항-TIGIT 길항제 항체 투여 이후의 첫 번째 관찰 기간 및
항-CD20 항체 투여 이후의 두 번째 관찰 기간
을 포함하는 방법.

청구항 49

제48항에 있어서, 첫 번째 관찰 기간 및 두 번째 관찰 기간은 각각 약 30 분 내지 약 60 분 사이의 길이인 방법.

청구항 50

제38항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 투약 섭생은 적어도 12회의 투약 주기를 포함하는 것인 방법.

청구항 51

제50항에 있어서, 투약 섭생은 적어도 16회의 투약 주기를 포함하는 것인 방법.

청구항 52

제38항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서,

개체는 항-TIGIT 길항제 항체에 대한 주입-관련된 반응 (IRR)을 나타내고,

상기 방법은 항-TIGIT 길항제 항체의 차후 투여에 앞서 항히스타민제 및/또는 해열제를 개체에게 투여하는 단계를 더 포함하는

방법.

청구항 53

제38항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD20 항체의 각 투여에 앞서 해열제 및 항히스타민제를 개체에게 투여하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 54

제53항에 있어서,

해열제는 아세트아미노펜이고,

항히스타민제는 디펜히드라민인

방법.

청구항 55

제54항에 있어서, 항-CD20 항체의 각 투여에 앞서 글루코코르티코이드를 개체에게 투여하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 56

제38항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 약 375 mg/m^2 의 용량의 항-CD20 항체를 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 57

제38항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD20 항체는 항-CD20 길항제 항체인 방법.

청구항 58

제38항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD20 항체는 하기 CDR을 포함하는 것인 방법:

- (a) SYNMH (서열 번호: 36)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1,
- (b) AIYPGNGDTSYNQKFKG (서열 번호: 37)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2,
- (c) STYYGGDWYFNV (서열 번호: 38)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3,
- (d) RASSSVSYIH (서열 번호: 39)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1,
- (e) ATSNLAS (서열 번호: 40)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및
- (f) QQWTSNPPT (서열 번호: 41)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3.

청구항 59

제58항에 있어서, 항-CD20 항체는 하기의 경쇄 가변 영역 FR을 더 포함하는 것인 방법:

- (a) QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTTC (서열 번호: 42)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1,
- (b) WFQKPGSSPKPWIY (서열 번호: 43)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2,
- (c) GVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYC (서열 번호: 44)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3, 및
- (d) FGGGTKLEIK (서열 번호: 45)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4.

청구항 60

제59항에 있어서, 항-CD20 항체는 하기의 중쇄 가변 영역 FR을 더 포함하는 것인 방법:

- (a) QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFT (서열 번호: 46)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1,
- (b) WVKQTPGRGLEWIG (서열 번호: 47)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2,
- (c) KATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR (서열 번호: 48)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3, 및
- (d) WGAGTTTVTS (서열 번호: 49)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4.

청구항 61

제58항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD20 항체는 하기를 더 포함하는 것인 방법:

QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFK
GKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNWVGAGTTTVTS

- (a) (서열 번호: 50)

의 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인,

QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSVSYSIHWFQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSG
TSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIK (서열 번호: 51)

- (b)

의 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인, 또는

- (c) 상기 (a)의 경우에서와 같은 VH 도메인 및 상기 (b)의 경우에서와 같은 VL 도메인.

청구항 62

제61항에 있어서, 항-CD20 항체는 하기를 포함하는 것인 방법:

- (a) 서열 번호: 50의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인, 및
- (b) 서열 번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인.

청구항 63

제38항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD20 항체는 단일클론 항체인 방법.

청구항 64

제38항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD20 항체는 키메라 항체인 방법.

청구항 65

제38항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD20 항체는 전장 항체인 방법.

청구항 66

제38항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD20 항체는 리톡시맵인 방법.

청구항 67

제38항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD20 항체는 Fab, Fab', Fab'-SH, Fv, 단일 사슬 가변 단편

(scFv), 및 (Fab')₂ 단편으로 구성된 군에서 선택되는, CD20에 결합하는 항체 단편인 방법.

청구항 68

제38항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD20 항체는 IgG 부류 항체인 방법.

청구항 69

제68항에 있어서, IgG 부류 항체는 IgG1 하위부류 항체인 방법.

청구항 70

제38항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD20 항체를 개체에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 71

제38항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 혈액암은 림프종인 방법.

청구항 72

제71항에 있어서, 림프종은 비호지킨 림프종 (NHL)인 방법.

청구항 73

제72항에 있어서, NHL은 재발성 또는 불응성 미만성 큰 B 세포 림프종 (DLBCL)인 방법.

청구항 74

제72항에 있어서, NHL은 재발성 또는 불응성 여포성 림프종 (FL)인 방법.

청구항 75

제1항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 약 30 mg 내지 약 600 mg 사이의 고정된 용량의 항-TIGIT 길항제 항체를 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 76

제75항에 있어서, 약 600 mg의 고정된 용량의 항-TIGIT 길항제 항체를 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 77

제1항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 항-TIGIT 길항제 항체는 하기 CDR을 포함하는 것인 방법:

- (a) SNSAAWN (서열 번호: 1)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1,
- (b) KTYRFRKWYSYAVSVKG (서열 번호: 2)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2,
- (c) ESTTYDLLAGPFYD (서열 번호: 3)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3,
- (d) KSSQTVLYSSNNKKYLA (서열 번호: 4)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1,
- (e) WASTRES (서열 번호: 5)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및
- (f) QQYYSTPFT (서열 번호: 6)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3.

청구항 78

제1항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 항-TIGIT 길항제 항체는 하기의 경쇄 가변 영역 FR을 더 포함하는 것인 방법:

- (a) DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (서열 번호: 7)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1,
- (b) WYQKPGQPPNLLIY (서열 번호: 8)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2,

- (c) GVPDRFSGSGTDFLTITSLQAEDVAVYYC (서열 번호: 9)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3, 및
(d) FGPGTKVEIK (서열 번호: 10)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4.

청구항 79

제78항에 있어서, 항-TIGIT 길항제 항체는 하기의 중쇄 가변 영역 FR을 더 포함하는 것인 방법:

- (a) X_1 VQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS (서열 번호: 11) (여기서 X_1 은 Q 또는 E임)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1,
(b) WIRQSPSRGLEWLG (서열 번호: 12)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2,
(c) RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (서열 번호: 13)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3, 및
(d) WGQGLTVTVSS (서열 번호: 14)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4.

청구항 80

제79항에 있어서, X_1 은 Q인 방법.

청구항 81

제79항에 있어서, X_1 은 E인 방법.

청구항 82

제77항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 항-TIGIT 길항제 항체는 하기를 포함하는 것인 방법:

EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGKTYRFRKQWYSDYAVS
VKGRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTRESTTYDLLAGPFQDYWGQGLTVTVSS

(서열 번호: 17) 또는

QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGKTYRFRKQWYSDYAVS
VKGRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTRESTTYDLLAGPFQDYWGQGLTVTVSS

- (a) (서열 번호: 18)

의 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인,

DIVMTQSPDLSAVSLGERATINCKSSQTVLYSSNNKKYLAWYQQKPGQPPNLLIYWASTRESGPDR

- (b) FSGSGSGTDFLTITSLQAEDVAVYYCQYYSTPFTFGPGTKVEIK (서열 번호: 19)

의 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인, 또는

- (c) 상기 (a)의 경우에서와 같은 VH 도메인 및 상기 (b)의 경우에서와 같은 VL 도메인.

청구항 83

제82항에 있어서, 항-TIGIT 길항제 항체는 하기를 포함하는 것인 방법:

- (a) 서열 번호: 17 또는 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인, 및
(b) 서열 번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인.

청구항 84

제1항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 항-TIGIT 길항제 항체는 단일클론 항체인 방법.

청구항 85

제1항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 항-TIGIT 길항제 항체는 인간 항체인 방법.

청구항 86

제1항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 항-TIGIT 길항제 항체는 전장 항체인 방법.

청구항 87

제1항 내지 제79항 및 제81항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 항-TIGIT 길항제 항체는 티라골루맙인 방법.

청구항 88

제1항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 항-TIGIT 길항제 항체는 Fab, Fab', Fab'-SH, Fv, 단일 사슬 가변 단편 (scFv), 및 (Fab')₂ 단편으로 구성된 군에서 선택되는, TIGIT에 결합하는 항체 단편인 방법.

청구항 89

제1항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 항-TIGIT 길항제 항체는 IgG 부류 항체인 방법.

청구항 90

제89항에 있어서, IgG 부류 항체는 IgG1 하위부류 항체인 방법.

청구항 91

제1항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 항-TIGIT 길항제 항체는 정맥내 투여되는 것인 방법.

청구항 92

재발성 또는 불응성 MM을 앓는 개체를 치료하기 위한 방법이며,

적어도 9회의 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 600 mg의 고정된 용량의 티라골루맙 및 16 mg/kg의 용량의 다라투무맙을 개체에게 투여하는 단계를 포함하고,

각 투약 주기의 길이는 21 일이고,

(a) 티라골루맙은 각 투약 주기의 대략 1일 자에 투여되고,

(b) 다라투무맙은 1-3차 투약 주기 각각의 대략 1일 자, 8일 자 및 15일 자에, 4-8차 투약 주기 각각 동안 대략 1일 자에, 및 9차 투약 주기의 대략 1일 자부터는 4 주마다 1회 투여되는 것인

방법.

청구항 93

재발성 또는 불응성 NHL을 앓는 개체를 치료하는 방법이며,

적어도 일차, 이차와 삼차 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 600 mg의 고정된 용량의 티라골루맙 및 375 mg/m²의 용량의 리툽시맙을 개체에게 투여하는 단계를 포함하고,

각 투약 주기의 길이는 21 일이고,

(a) 각 투약 주기는 각 투약 주기의 대략 1일 자에 투여되는 티라골루맙의 단일 용량을 포함하고,

(b) 일차 투약 주기는 리툽시맙의 첫 번째 용량 (C1D1), 두 번째 용량 (C1D2) 및 세 번째 용량 (C1D3)을 포함하고,

여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 일차 투약 주기의 대략 1일 자, 8일 자 및 15일 자에 각각 투여되고,

(c) 이차 투약 주기는 리툽시맙의 첫 번째 용량 (C2D1), 두 번째 용량 (C2D2) 및 세 번째 용량 (C2D3)을 더 포함하고,

여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 이차 투약 주기의 대략 1일 자, 8일 자 및 15일 자에 각각 투여되고,

(d) 삼차 투약 주기는 리툽시맙의 첫 번째 용량 (C3D1) 및 두 번째 용량 (C3D2)을 더 포함하고,

여기서 C3D1 및 C3D2는 삼차 투약 주기의 대략 1일 자 및 8일 자에 각각 투여되고,

상기 투약 섭생은 리툽시맙의 총 8회 용량을 포함하는 것인

방법.

청구항 94

제92항 또는 제93항에 있어서, 투약 섭생은 적어도 12회의 투약 주기를 포함하는 것인 방법.

청구항 95

제94항에 있어서, 투약 섭생은 적어도 16회의 투약 주기를 포함하는 것인 방법.

청구항 96

항-TIGIT 길항제 항체,

항-CD38 항체, 및

제1항 내지 제37항 및 제75항 내지 제95항 중 어느 한 항의 방법에 따라 혈액암을 앓는 개체에게 항-TIGIT 길항제 항체 및 항-CD38 항체를 투여하기 위한 사용설명서를 포함하는 포장 삽입물

을 포함하는 키트.

청구항 97

제96항에 있어서,

항-TIGIT 길항제 항체는 티라골루맙이고,

항-CD38 항체는 다라투무맙인

키트.

청구항 98

항-TIGIT 길항제 항체,

항-CD20 항체, 및

제38항 내지 제95항 중 어느 한 항의 방법에 따라 혈액암을 앓는 개체에게 항-TIGIT 길항제 항체 및 항-CD20 항체를 투여하기 위한 사용설명서를 포함하는 포장 삽입물

을 포함하는 키트.

청구항 99

제98항에 있어서,

항-TIGIT 길항제 항체는 티라골루맙이고,

항-CD20 항체는 리톡시맙인

키트.

청구항 100

재발성 또는 불응성 MM을 앓는 개체를 치료하기 위한 방법이며,

1회 또는 그 이상의 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 600 mg의 고정된 용량의 티라골루맙을 개체에게 투여하는 단계를 포함하고,

각 투약 주기의 길이는 21 일이고,

티라골루맙은 각 투약 주기의 대략 1일 자에 투여되는 것인

방법.

청구항 101

재발성 또는 불응성 NHL을 앓는 개체를 치료하기 위한 방법이며,

1회 또는 그 이상의 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 600 mg의 고정된 용량의 티라골루맙을 개체에게 투여하는 단계를 포함하고,

각 투약 주기의 길이는 21 일이고,

티라골루맙이 각 투약 주기의 대략 1일 자에 투여되는 것인

방법.

청구항 102

제100항 또는 제101항에 있어서, 티라골루맙은 단일요법으로 투여되는 것인 방법.

청구항 103

제100항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서, 티라골루맙 투여 이후에 관찰 기간을 포함하는 방법.

청구항 104

제103항에 있어서, 관찰 기간은 약 30 분 내지 약 60 분 사이의 길이인 방법.

청구항 105

제100항 내지 제104항 중 어느 한 항에 있어서, 투약 섭생은 적어도 12회의 투약 주기를 포함하는 것인 방법.

청구항 106

제105항에 있어서, 투약 섭생은 적어도 16회의 투약 주기를 포함하는 것인 방법.

청구항 107

제100항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서,

개체는 티라골루맙에 대한 주입-관련된 반응 (IRR)을 나타내고,

상기 방법은 티라골루맙의 차후 투여에 앞서 항히스타민제 및/또는 해열제를 개체에게 투여하는 단계를 더 포함하는

방법.

청구항 108

제100항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 티라골루맙을 개체에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 서열 목록

[0002] 본 출원은 서열 목록을 내포하는데, 이것은 ASCII 형식으로 전자적으로 제출되었고 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다. 2020년 2월 26일자에 창출된 상기 ASCII 사본은 50474-195W05_Sequence_Listing_02.26.2020_ST25로 명명되고 크기에서 39,754 바이트이다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본원 발명은 혈액암의 치료에 관계한다. 더욱 특정하게는, 본원 발명은 Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 항-T-세포 면역수용체 (TIGIT) 길항제 항체 및 항-CD20 항체 또는 항-CD38 항체의 조합을 투여함으로써 혈액암 (예를 들면, 골수종 (예를 들면, 다발성 골수종 (MM), 예를 들면, 재발성 또는 불응성 MM) 또는 림프종 (예를 들면, 비호지킨 림프종 (NHL), 예를 들면, 재발성 또는 불응성 미만성 큰 B 세포 림프종 (DLBCL) 또는 재발성 또는 불응성 여포성 림프종 (FL)))을 앓는 환자의 치료에 관계한다.

배경 기술

[0005] 발명의 배경

[0006] 암은 세포 아개체군의 통제되지 않는 성장에 의해 특징화된다. 암은 선진국에서 사망의 주요 원인 및 개발도상국에서 사망의 두 번째 주요 원인인데, 매년 14백만 건 이상의 새로운 암 사례가 진단되고 8백만 건 이상의 암으로 인한 사망이 발생한다. 혈액암 예컨대 림프종 및 골수종의 치료를 비롯한, 암 치료는 따라서, 현저하고 계속 증가하는 사회적 부담이 되고 있다.

[0007] 성인에서 가장 흔한 혈액암은 비호지킨 림프종 (NHL)이다. 미만성 큰 B 세포 림프종 (DLBCL)은 매년 진단되는 전체 NHL의 대략 30%를 차지하는 가장 흔한 공격적 NHL이고, 그리고 여포성 림프종 (FL)은 전체 NHL의 대략 1/3을 차지하는, 무통성 NHL (iNHL)의 가장 흔한 아형이다. DLBCL을 앓는 환자의 거의 40%는 재발된 질환 또는 일선 치료에 불응성인 질환으로 궁극적으로 사망할 것이고, 그리고 FL은 현재 가용한 요법으로는 여전히 치유할 수 없는 질환이다. 다른 혈액암인 다발성 골수종 (MM)은 미국에서 매년 거의 20,000명의 사람들에게 영향을 주고, 그리고 전 세계적으로, 대략 160,000명의 사람들이 매년 MM으로 진단된다. MM은 치료에서 진전에도 불구하고 여전히 불치인데, 추정된 중앙 생존이 표준-위험 골수종의 경우 8-10 년 및 높은 위험 질환의 경우 2-3 년이다.

[0008] 따라서, 혈액암, 예컨대 골수종 (예를 들면, MM) 및 림프종 (예를 들면, NHL, 예를 들면, DLBCL 또는 FL)의 치료를 위한 더 우호적인 유익성-위험 프로필을 달성하는 유효한 면역요법 및 이들을 투약하는 방법의 개발이 당해 분야에서 여전히 요구된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 발명의 요약

[0010] 본원 발명은 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맙) 또는 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툽시맙)과 병용으로 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)를 투여함으로써, 혈액암 (예를 들면, 골수종 (예를 들면, 다발성 골수종 (MM), 예를 들면, 재발성 또는 불응성 MM) 또는 림프종 (예를 들면, 비호지킨 림프종 (NHL), 예를 들면, 재발성 또는 불응성 미만성 큰 B 세포 림프종 (DLBCL), 또는 재발성 또는 불응성 여포성 림프종 (FL)))을 앓는 개체를 치료하는 방법에 관계한다.

[0011] 첫 번째 양상에서, 본원 발명은 혈액암을 앓는 개체를 치료하는 방법을 특징으로 하고, 상기 방법은 적어도 9회의 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 약 30 mg 내지 약 1200 mg 사이의 고정된 용량에서 항-TIGIT 길항제 항체 및 약 8 mg/kg 내지 약 24 mg/kg 사이의 용량에서 항-CD38 항체를 개체에게 투여하되, (a) 항-TIGIT 길항제 항체가 3 주마다 1회 투여되고, 그리고 (b) 항-CD38 항체가 1-3차 투약 주기 각각 동안 주 1회, 4-8차 투약 주기 각각 동안 3 주마다 1회, 그리고 9차 투약 주기에서 시작하여 4 주마다 1회 투여되는 단계를 포함한다.

[0012] 일부 양상에서, 각 투약 주기의 길이는 21 일이다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체는 각 투약 주기의 대략 1일 자에 투여된다. 일부 양상에서, 항-CD38 항체는 1-3차 투약 주기 각각의 대략 1일 자, 8일 자 및 15일 자에, 4-8차 투약 주기 각각의 대략 1일 자에, 그리고 9차 투약 주기의 대략 1일 자에 투여된다. 다른 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 및 항-CD38 항체는 둘 모두 1-9차 투약 주기 각각의 대략 1일 자에 투여된다.

[0013] 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체는 항-CD38 항체에 앞서 투여된다. 일부 양상에서, 상기 방법은 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 이후에 첫 번째 관찰 기간 및 항-CD38 항체의 투여 이후에 두 번째 관찰 기간을 포함한다. 일부 양상에서, 첫 번째 관찰 기간 및 두 번째 관찰 기간은 각각, 길이에서 약 30 분 내지 약 60 분 사이이다.

[0014] 일부 양상에서, 항-CD38 항체는 항-TIGIT 길항제 항체에 앞서 투여된다. 일부 양상에서 상기 방법은 항-CD38 항체의 투여 이후에 첫 번째 관찰 기간 및 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 이후에 두 번째 관찰 기간을 포함한다. 일부 양상에서, 첫 번째 관찰 기간 및 두 번째 관찰 기간은 각각, 길이에서 약 30 분 내지 약 60 분 사이이다.

[0015] 일부 양상에서, 투약 섭생은 적어도 12회의 투약 주기를 포함한다. 일부 양상에서, 투약 섭생은 적어도 16회의 주기를 포함한다.

[0016] 일부 양상에서, 상기 방법은 항-CD38 항체의 각 투여에 앞서 코르티코스테로이드를 개체에게 투여하는 단계를 더욱 포함한다. 일부 양상에서, 상기 방법은 항-CD38 항체의 각 투여에 앞서 해열제를 개체에게 투여하는 단계

를 더욱 포함한다. 일부 양상에서, 상기 방법은 항-CD38 항체의 각 투여에 앞서 항히스타민제를 개체에게 투여하는 단계를 더욱 포함한다. 일부 양상에서, 상기 방법은 항-CD38 항체의 각 투여에 앞서 코르티코스테로이드, 해열제 및 항히스타민제를 개체에게 투여하는 단계를 더욱 포함한다. 일부 양상에서, 코르티코스테로이드는 메틸프레드니솔론이고, 해열제는 아세트아미노펜이고, 그리고 항히스타민제는 디펜히드라민이다. 일부 양상에서, 상기 방법은 항-CD38 항체의 투여 이후에 2일 각각에 코르티코스테로이드를 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0017] 일부 양상에서, 상기 방법은 약 16 mg/kg의 용량에서 항-CD38 항체를 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0018] 일부 양상에서 항-CD38 항체는 항-CD38 길항제 항체이다. 일부 양상에서, 항-CD38 항체는 하기의 상보성 결정 영역 (CDRs)을 포함한다: (a) SFAMS (서열 번호: 20)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1; (b) AISGSGGGTYADSVKG (서열 번호: 21)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2; (c) DKILWFGPEVFDY (서열 번호: 22)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3; (d) RASQSVSSYLA (서열 번호: 23)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1; (e) DASNRAT (서열 번호: 24)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2; 및 (f) QQRSNWPPTF (서열 번호: 25)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3. 일부 양상에서, 항-CD38 항체는 하기의 경쇄 가변 영역 프레임워크 영역 (FRs)을 더욱 포함한다: (a) EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC (서열 번호: 26)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1; (b) WYQQKPGQAPRLLIY (서열 번호: 27)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2; (c) GIPARFSGSGSGTDFLTISSLEPEDFAVYYC (서열 번호: 28)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3; 및 (d) GQGTKVEIK (서열 번호: 29)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4. 일부 양상에서, 항-CD38 항체는 하기의 중쇄 가변 영역 FRs를 더욱 포함한다: (a) EVQLLESGLLVQPGGSLRLSCAVSGFTFN (서열 번호: 30)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1; (b) WVRQAPGKGLEWVS (서열 번호: 31)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2; (c) RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAK (서열 번호: 32)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3; 및 (d) WGQGLTVTVSS (서열 번호: 33)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4.

[0019] 일부 양상에서, 항-CD38 항체는 (a) EVQLLESGLLVQPGGSLRLSCAVSGFTFNSFAMSVWRQAPGKGLEWVSAISGSGGGTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAKDKILWFGPEVFDYWGQGLTVTVSS (서열 번호: 34)의 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 (VH) 도메인; (b) EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAVSGFTFNLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGTKVEIK (서열 번호: 35)의 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 (VL) 도메인; 또는 (c) (a)의 경우에서와 같은 VH 도메인 및 (b)의 경우에서와 같은 VL 도메인을 더욱 포함한다.

[0020] 일부 양상에서, 항-CD38 항체는 (a) 서열 번호: 34의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인; 및 (b) 서열 번호: 35의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함한다.

[0021] 일부 양상에서, 항-CD38 항체는 단일클론 항체이다. 일부 양상에서, 항-CD38 항체는 인간 항체이다. 일부 양상에서, 항-CD38 항체는 전장 항체이다. 일부 양상에서, 항-CD38 항체는 다라투무맙이다.

[0022] 일부 양상에서, 항-CD38 항체는 Fab, Fab', Fab'-SH, Fv, 단일 사슬 가변 단편 (scFv), 그리고 (Fab')₂ 단편으로 구성된 군에서 선택되는, CD38에 결합하는 항체 단편이다.

[0023] 일부 양상에서, 항-CD38 항체는 IgG 부류 항체이다. 일부 양상에서, IgG 부류 항체는 IgG1 하위부류 항체이다.

[0024] 일부 양상에서, 상기 방법은 항-CD38 항체를 개체에게 정맥내 투여하는 단계를 포함한다.

[0025] 일부 양상에서, 혈액암은 골수종이다. 일부 양상에서, 골수종은 다발성 골수종 (MM)이다. 일부 양상에서, MM은 재발성 또는 불응성 MM이다.

[0026] 다른 양상에서, 본원 발명은 혈액암을 앓는 개체를 치료하기 위한 방법을 특징으로 하고, 상기 방법은 적어도 일차, 이차와 삼차 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 약 30 mg 내지 약 1200 mg 사이의 고정된 용량에서 항-TIGIT 길항제 항체 및 약 250 mg/m² 내지 약 500 mg/m² 사이의 용량에서 항-CD20 항체를 개체에게 투여하되, (a) 항-TIGIT 길항제 항체가 3 주마다 1회 투여되고; 그리고 (b) 항-CD20 항체가 주 1회 투여되는 단계를 포함한다.

[0027] 일부 양상에서, (a) 투약 섭생의 각 투약 주기는 항-TIGIT 길항제 항체의 단일 용량을 포함하고; (b) 일차 투약 주기는 항-CD20 항체의 첫 번째 용량 (C1D1), 두 번째 용량 (C1D2) 및 세 번째 용량 (C1D3)을 포함하고; (c) 이차 투약 주기는 항-CD20 항체의 첫 번째 용량 (C2D1), 두 번째 용량 (C2D2) 및 세 번째 용량 (C2D3)을 포함하고; 그리고 (d) 삼차 투약 주기는 항-CD20 항체의 적어도 첫 번째 용량 (C3D1) 및 두 번째 용량 (C3D2)을 포함

한다. 일부 양상에서, 투약 섭생은 항-CD20 항체의 총 8회 용량을 포함한다. 일부 양상에서, 각 투약 주기의 길이는 21 일이다.

[0028] 일부 양상에서, 상기 방법은 각 투약 주기의 대략 1일 자에 항-TIGIT 길항제 항체를 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 양상에서, 상기 방법은 일차 투약 주기의 대략 1일 자, 8일 자 및 15일 자에, 각각 항-CD20 항체의 C1D1, C1D2 및 C1D3을 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 양상에서, 상기 방법은 이차 투약 주기의 대략 1일 자, 8일 자 및 15일 자에, 각각 항-CD20 항체의 C2D1, C2D2 및 C2D3을 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 양상에서, 상기 방법은 삼차 투약 주기의 대략 1일 자 및 8일 자에, 각각 항-CD20 항체의 C3D1 및 C3D2을 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 및 항-CD20 항체는 둘 모두 1차, 2차와 3차 투약 주기 각각의 대략 1일 자에 투여된다.

[0029] 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체는 항-CD20 항체에 앞서 투여된다. 일부 양상에서, 상기 방법은 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 이후에 첫 번째 관찰 기간 및 항-CD20 항체의 투여 이후에 두 번째 관찰 기간을 포함한다. 일부 양상에서, 첫 번째 관찰 기간 및 두 번째 관찰 기간은 각각, 길이에서 약 30 분 내지 약 60 분 사이이다.

[0030] 일부 양상에서, 투약 섭생은 적어도 12회의 투약 주기를 포함한다. 일부 양상에서, 투약 섭생은 적어도 16회의 주기를 포함한다.

[0031] 일부 양상에서, 개체는 항-TIGIT 길항제 항체에 대한 주입-관련된 반응 (IRR)을 나타내고, 그리고 상기 방법은 항-TIGIT 길항제 항체의 차후 투여에 앞서 항히스타민제 및/또는 해열제를 개체에게 투여하는 단계를 더욱 포함한다.

[0032] 일부 양상에서, 상기 방법은 항-CD20 항체의 각 투여에 앞서 해열제 및 항히스타민제를 개체에게 투여하는 단계를 더욱 포함한다. 일부 양상에서 해열제는 아세트아미노펜이고, 그리고 항히스타민제는 디펜히드라민이다. 일부 양상에서, 상기 방법은 항-CD20 항체의 각 투여에 앞서 글루코코르티코이드를 개체에게 투여하는 단계를 더욱 포함한다.

[0033] 일부 양상에서, 상기 방법은 약 375 mg/m^2 의 용량에서 항-CD20 항체를 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0034] 일부 양상에서, 항-CD20 항체는 항-CD20 길항제 항체이다. 일부 양상에서, 항-CD20 항체는 하기 CDRs을 포함한다: (a) SYNMH (서열 번호: 36)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1; (b) AIYPGNGDTSYNQKFKG (서열 번호: 37)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2; (c) STYYGGDWYFNV (서열 번호: 38)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3; (d) RASSSVSYIH (서열 번호: 39)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1; (e) ATSNLAS (서열 번호: 40)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2; 및 (f) QQWTSNPPT (서열 번호: 41)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3. 일부 양상에서, 항-CD20 항체는 하기의 경쇄 가변 영역 FRs를 더욱 포함한다: (a) QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTTC (서열 번호: 42)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1; (b) WFQKPGSSPKPWIIY (서열 번호: 43)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2; (c) GVPVRFSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYC (서열 번호: 44)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3; 및 (d) FGGGKLEIK (서열 번호: 45)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4. 일부 양상에서, 항-CD20 항체는 하기의 중쇄 가변 영역 FRs를 더욱 포함한다: (a) QVQLQPGAEVLKPGASVKMSCKASGYTFT (서열 번호: 46)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1; (b) WVKQTPGRGLEWIG (서열 번호: 47)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2; (c) KATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR (서열 번호: 48)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3; 및 (d) WGAGTTVTVS (서열 번호: 49)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4.

[0035] 일부 양상에서, 항-CD20 항체는 (a) QVQLQPGAEVLKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVS (서열 번호: 50)의 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인; (b) QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFKPGSSPKPWIIYATSNLASGVPVRFSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGKLEIK (서열 번호: 51)의 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인; 또는 (c) (a)의 경우에서와 같은 VH 도메인 및 (b)의 경우에서와 같은 VL 도메인을 더욱 포함한다.

[0036] 일부 양상에서, 항-CD20 항체는 (a) 서열 번호: 50의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인; 및 (b) 서열 번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함한다.

[0037] 일부 양상에서, 항-CD20 항체는 단일클론 항체이다. 일부 양상에서, 항-CD20 항체는 키메라 항체이다. 일부 양상에서, 항-CD20 항체는 전장 항체이다. 일부 양상에서, 항-CD20 항체는 리톡시맙이다.

- [0038] 일부 양상에서, 항-CD20 항체는 Fab, Fab', Fab'-SH, Fv, 단일 사슬 가변 단편 (scFv), 그리고 (Fab')₂ 단편으로 구성된 군에서 선택되는, CD20에 결합하는 항체 단편이다.
- [0039] 일부 양상에서, 항-CD20 항체는 IgG 부류 항체이다. 일부 양상에서, IgG 부류 항체는 IgG1 하위부류 항체이다.
- [0040] 일부 양상에서, 상기 방법은 항-CD20 항체를 개체에게 정맥내 투여하는 단계를 포함한다.
- [0041] 일부 양상에서, 혈액암은 림프종이다. 일부 양상에서, 림프종은 비호지킨 림프종 (NHL)이다. 일부 양상에서, NHL은 재발성 또는 불응성 미만성 큰 B 세포 림프종 (DLBCL)이다. 일부 양상에서, NHL은 재발성 또는 불응성 여포성 림프종 (FL)이다.
- [0042] 일부 양상에서, 상기 방법은 약 30 mg 내지 약 600 mg 사이의 고정된 용량에서 항-TIGIT 길항제 항체를 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 양상에서, 상기 방법은 약 600 mg의 고정된 용량에서 항-TIGIT 길항제 항체를 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0043] 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체는 하기 CDRs을 포함한다: (a) SNSAAWN (서열 번호: 1)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1; (b) KTYRFRKWYSDYAVSVKG (서열 번호: 2)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2; (c) ESTTYDLLAGPFYD (서열 번호: 3)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3; (d) KSSQTVLYSSNNKKYLA (서열 번호: 4)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1; (e) WASTRES (서열 번호: 5)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2; 및 (f) QQYYSTPFT (서열 번호: 6)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체는 하기의 경쇄 가변 영역 FRs를 더욱 포함한다: (a) DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (서열 번호: 7)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1; (b) WYQQKPGQPPLLIIY (서열 번호: 8)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2; (c) GVPDRFSGSGGTDFLTISLQAEDVAVYYC (서열 번호: 9)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3; 및 (d) FGPGTKVEIK (서열 번호: 10)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체는 하기의 중쇄 가변 영역 FRs를 더욱 포함한다: (a) X₁VQLQQSGPGLVKPSQTLSTLCAISGDSVS (서열 번호: 11) (여기서 X₁은 Q 또는 E이다)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1; (b) WIRQSPSRGLEWLG (서열 번호: 12)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2; (c) RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (서열 번호: 13)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3; 및 (d) WGQGLTVTVSS (서열 번호: 14)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4. 일부 양상에서, X₁은 Q이다. 일부 양상에서, X₁은 E이다.
- [0044] 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체는 (a) EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTLCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGKTYRFRKWYSDYAVSVKGRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTRESTTYDLLAGPFYDWGQGLTVTVSS (서열 번호: 17) 또는 QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTLCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGKTYRFRKWYSDYAVSVKGRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTRESTTYDLLAGPFYDWGQGLTVTVSS (서열 번호: 18)의 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인; (b) DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCSSQTVLYSSNNKKYLAWYQQKPGQPPLLIIYWASTRESGVPDRFSGSGGTDFLTISLQAEDVAVYYCQQYYSTPFTFGPGTKVEIK (서열 번호: 19)의 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인; 또는 (c) (a)의 경우에서와 같은 VH 도메인 및 (b)의 경우에서와 같은 VL 도메인을 포함한다.
- [0045] 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체는 (a) 서열 번호: 17 또는 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인; 및 (b) 서열 번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함한다.
- [0046] 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체는 단일클론 항체이다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체는 인간 항체이다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체는 전장 항체이다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체는 티라글루탐이다.
- [0047] 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체는 Fab, Fab', Fab'-SH, Fv, 단일 사슬 가변 단편 (scFv), 그리고 (Fab')₂ 단편으로 구성된 군에서 선택되는, TIGIT에 결합하는 항체 단편이다.
- [0048] 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체는 IgG 부류 항체이다. 일부 양상에서, IgG 부류 항체는 IgG1 하위부류 항체이다.
- [0049] 일부 양상에서, 상기 방법은 항-TIGIT 길항제 항체를 개체에게 정맥내 투여하는 단계를 포함한다.
- [0050] 다른 양상에서, 본원 발명은 재발성 또는 불응성 MM을 앓는 개체를 치료하기 위한 방법을 제공하고, 상기 방법

은 적어도 9회의 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 600 mg의 고정된 용량에서 티라골루맙 및 16 mg/kg의 용량에서 다라투무맙을 개체에게 투여하되, 각 투약 주기의 길이가 21 일이고, 그리고 (a) 티라골루맙이 각 투약 주기의 대략 1일 자에 투여되고; 그리고 (b) 다라투무맙이 1-3차 투약 주기 각각의 대략 1일 자, 8일 자 및 15일 자에, 4-8차 투약 주기 각각 동안 대략 1일 자에, 그리고 9차 투약 주기의 대략 1일 자에 시작하여 4 주마다 1회 투여되는 단계를 포함한다.

[0051] 다른 양상에서, 본원 발명은 재발성 또는 불응성 NHL을 앓는 개체를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 적어도 일차, 이차와 삼차 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 600 mg의 고정된 용량에서 티라골루맙 및 375 mg/m²의 용량에서 리툭시맙을 개체에게 투여하되, 각 투약 주기의 길이가 21 일이고, 그리고 (a) 각 투약 주기가 각 투약 주기의 대략 1일 자에 투여된 티라골루맙의 단일 용량을 포함하고; (b) 일차 투약 주기가 리툭시맙의 첫 번째 용량 (C1D1), 두 번째 용량 (C1D2) 및 세 번째 용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3이 일차 투약 주기의 대략 1일 자, 8일 자 및 15일 자에, 각각 투여되고; (c) 이차 투약 주기가 이차 투약 주기의 대략 1일 자, 8일 자 및 15일 자에, 각각 투여된 리툭시맙의 첫 번째 용량 (C2D1), 두 번째 용량 (C2D2) 및 세 번째 용량 (C2D3)을 더욱 포함하고; 그리고 (d) 삼차 투약 주기가 리툭시맙의 첫 번째 용량 (C3D1) 및 두 번째 용량 (C3D2)을 더욱 포함하고, 여기서 C3D1 및 C3D2가 삼차 투약 주기의 대략 1일 자 및 8일 자에, 각각 투여되고, 그리고 상기 투약 섭생이 리툭시맙의 총 8회 용량을 포함하는 단계를 포함한다.

[0052] 일부 양상에서, 투약 섭생은 적어도 12회의 투약 주기를 포함한다. 일부 양상에서, 투약 섭생은 적어도 16회의 투약 주기를 포함한다.

[0053] 다른 양상에서, 본원 발명은 항-TIGIT 길항제 항체, 항-CD38 항체, 그리고 본원에서 개시된 임의의 방법에 따라서 혈액암을 앓는 개체에게 항-TIGIT 길항제 항체 및 항-CD38 항체를 투여하기 위한 사용설명서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는 키트를 제공한다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체는 티라골루맙이고, 그리고 항-CD38 항체는 다라투무맙이다.

[0054] 다른 양상에서, 본원 발명은 항-TIGIT 길항제 항체, 항-CD38 항체 또는 항-CD20 항체, 그리고 본원에서 개시된 임의의 방법에 따라서 혈액암을 앓는 개체에게 항-TIGIT 길항제 항체 및 항-CD38 항체 또는 항-CD20 항체를 투여하기 위한 사용설명서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는 키트를 제공한다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체는 티라골루맙이고, 그리고 항-CD20 항체는 리툭시맙이다.

[0055] 다른 양상에서, 본원 발명은 재발성 또는 불응성 MM을 앓는 개체를 치료하기 위한 방법을 제공하고, 상기 방법은 1회 또는 그 이상의 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 600 mg의 고정된 용량에서 티라골루맙을 개체에게 투여하되, 각 투약 주기의 길이가 21 일이고, 그리고 티라골루맙이 각 투약 주기의 대략 1일 자에 투여되는 단계를 포함한다. 일부 양상에서, 티라골루맙은 단일요법으로서 투여된다.

[0056] 다른 양상에서, 본원 발명은 재발성 또는 불응성 NHL을 앓는 개체를 치료하기 위한 방법을 제공하고, 상기 방법은 1회 또는 그 이상의 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 600 mg의 고정된 용량에서 티라골루맙을 개체에게 투여하되, 각 투약 주기의 길이가 21 일이고, 그리고 티라골루맙이 각 투약 주기의 대략 1일 자에 투여되는 단계를 포함한다. 일부 양상에서, 티라골루맙은 단일요법으로서 투여된다.

[0057] 일부 양상에서, 상기 방법은 티라골루맙의 투여 이후에 관찰 기간을 포함한다. 일부 양상에서, 관찰 기간은 길이에 약 30 분 내지 약 60 분 사이이다.

[0058] 일부 양상에서, 투약 섭생은 적어도 12회의 투약 주기를 포함한다. 일부 양상에서, 투약 섭생은 적어도 16회의 투약 주기를 포함한다.

[0059] 일부 양상에서, 개체는 티라골루맙에 대한 주입-관련된 반응 (IRR)을 나타내고, 그리고 상기 방법은 티라골루맙의 차후 투여에 앞서 항히스타민제 및/또는 해열제를 개체에게 투여하는 단계를 더욱 포함한다.

[0060] 일부 양상에서, 상기 방법은 티라골루맙을 개체에게 정맥내 투여하는 단계를 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0061] 도면의 간단한 설명

도 1은 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맙) 및 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 티라골루맙)와의 병용 요법의 투약 일정을 개설하는 다이어그램이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0062] 발명의 상세한 설명

[0063] I. 일반적인 기술

[0064] 본원에서 설명되거나 또는 언급된 기술과 절차는 일반적으로 충분히 이해되고, 그리고 당업자에 의한 전통적인 방법론, 예컨대 예를 들면, Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* 3d edition (2001) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.; *Current Protocols in Molecular Biology* (F.M. Ausubel, et al. eds., (2003)); the series *Methods in Enzymology* (Academic Press, Inc.): *PCR 2: A Practical Approach* (M.J. MacPherson, B.D. Hames and G.R. Taylor eds. (1995)), Harlow and Lane, eds. (1988) *Antibodies, A Laboratory Manual*, and *Animal Cell Culture* (R.I. Freshney, ed. (1987)); *Oligonucleotide Synthesis* (M.J. Gait, ed., 1984); *Methods in Molecular Biology*, Humana Press; *Cell Biology: A Laboratory Notebook* (J.E. Cellis, ed., 1998) Academic Press; *Animal Cell Culture* (R.I. Freshney), ed., 1987); *Introduction to Cell and Tissue Culture* (J.P. Mather and P.E. Roberts, 1998) Plenum Press; *Cell and Tissue Culture: Laboratory Procedures* (A. Doyle, J.B. Griffiths, and D.G. Newell, eds., 1993-8) J. Wiley and Sons; *Handbook of Experimental Immunology* (D.M. Weir and C.C. Blackwell, eds.); *Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells* (J.M. Miller and M.P. Calos, eds., 1987); *PCR: The Polymerase Chain Reaction*, (Mullis et al., eds., 1994); *Current Protocols in Immunology* (J.E. Coligan et al., eds., 1991); *Short Protocols in Molecular Biology* (Wiley and Sons, 1999); *Immunobiology* (C.A. Janeway and P. Travers, 1997); *Antibodies* (P. Finch, 1997); *Antibodies: A Practical Approach* (D. Catty., ed., IRL Press, 1988-1989); *Monoclonal Antibodies: A Practical Approach* (P. Shepherd and C. Dean, eds., Oxford University Press, 2000); *Using Antibodies: A Laboratory Manual* (E. Harlow and D. Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999); *The Antibodies* (M. Zanetti and J. D. Capra, eds., Harwood Academic Publishers, 1995); 및 *Cancer: Principles and Practice of Oncology* (V.T. DeVita et al., eds., J.B. Lippincott Company, 1993)에서 설명된 폭넓게 활용되는 방법론을 이용하여 통상적으로 이용된다.

[0065] II. 정의

[0066] 본원에서 설명된 발명의 양상과 구체에는 "포함하는", "구성되는" 및 "본질적으로 구성되는" 양상과 구체예를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 본원에서 이용된 바와 같이, 단수 형태 ("a", "an" 및 "the")는 별도로 명시되지 않으면, 복수 참고대상을 포함한다.

[0067] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "약"은 당업자에게 쉽게 공지된 개별 값에 대한 통상의 오차 범위를 지칭한다. 본원에서 값 또는 파라미터에서 "약"에 대한 언급은 그 자체로 상기 값 또는 파라미터에 관계하는 구체예를 포함한다 (및 설명한다). 예를 들면, "약 X"를 지칭하는 설명은 "X"의 설명을 포함한다.

[0068] 본원에서 교체가능하게 이용된, 바이오마커의 "양", "수준" 또는 "발현 수준"은 생물학적 표본 내에서 검출가능한 수준이다. "발현"은 일반적으로 정보 (예를 들면, 유전자-인코딩된 및/또는 후성적)가 세포에서 존재하고 작동하는 구조로 전환되는 과정을 지칭한다. 이런 이유로, 본원에서 이용된 바와 같이, "발현"은 폴리뉴클레오티드로의 전사, 폴리펩티드로의 번역, 또는 심지어 폴리뉴클레오티드 및/또는 폴리펩티드 변형 (예를 들면, 폴리펩티드의 번역후 변형)을 지칭할 수 있다. 전사된 폴리뉴클레오티드의 단편, 번역된 폴리펩티드, 또는 폴리뉴클레오티드 및/또는 폴리펩티드 변형 (예를 들면, 폴리펩티드의 번역후 변형) 또한, 이들이 대안적 스플라이싱에 의해 산출된 전사체 또는 분해된 전사체로부터, 또는 예를 들면, 단백질분해에 의한 폴리펩티드의 번역후 처리로부터 유래하는 지에 상관없이, 발현된 것으로 간주될 것이다. "발현된 유전자"는 mRNA로서 폴리뉴클레오티드로 전사되고, 이후 폴리펩티드로 번역되는 것들, 그리고 또한, RNA로 전사되지만 폴리펩티드로 번역되지 않는 것들 (예를 들면, 전달 및 리보솜 RNAs)을 포함한다. 발현 수준은 당업자에게 공지되고, 그리고 또한 본원에서 개시된 방법에 의해 측정될 수 있다. 바이오마커의 발현 수준 또는 양은 특정 요법 (예를 들면, 항-TIGIT 길항제 항체 및 항-CD38 또는 항-CD20 항체의 1회 또는 그 이상의 투약 주기를 포함하는 요법)에 반응하거나, 또는 이것으로부터 유익성을 얻을 가능성이 높을 수 있는, 암 (예를 들면, 혈액암 (예를 들면, 골수종 (예를 들면, MM, 예를 들면, 재발성 또는 불응성 MM) 또는 림프종 (예를 들면, NHL, 예를 들면, 재발성 또는 불응성 DLBCL 또는 재발성 또는 불응성 FL)))을 앓는 개체를 확인하거나/특징화하는 데 이용될 수 있다.

[0069] 표본 내에서 본원에서 설명된 다양한 바이오마커의 존재 및/또는 발현 수준/양은 다수의 방법론에 의해 분석될

수 있고, 면역조직화학 ("IHC"), 웨스턴 블롯 분석, 면역침전, 분자 결합 검정, ELISA, ELIFA, 형광 활성화된 세포 분류 ("FACS"), MassARRAY, 단백질체학, 정량적 혈액 기초된 검정 (예를 들면, 혈청 ELISA), 생화학적 효소 활성 검정, 제자리 혼성화, 형광 제자리 혼성화 (FISH), 서던 분석, 노던 분석, 전체 유전체 염기서열분석, 대량으로 병렬 DNA 염기서열분석 (예를 들면, 차세대 염기서열분석), NANOSTRING®, 정량적 실시간 PCR (qRT-PCR)을 비롯한 중합효소 연쇄 반응 (PCR), 그리고 다른 증폭 유형 검출 방법, 예컨대 예를 들면, 분지된 DNA, SISBA, TMA 등, RNA-seq, 마이크로어레이 분석, 유전자 발현 프로파일링 및/또는 유전자 발현의 연속 분석 ("SAGE")뿐만 아니라 단백질, 유전자 및/또는 조직 어레이 분석에 의해 수행될 수 있는 매우 다양한 검정 중에서 한 가지를 포함하지만 이들에 한정되지 않는, 이들 중에서 다수는 당해 분야에서 공지되고 당업자에 의해 이해된다. 유전자 및 유전자 산물의 상태를 평가하기 위한 전형적인 프로토콜은 예를 들면, Ausubel et al., eds., 1995, *Current Protocols In Molecular Biology*, Units 2 (Northern Blotting), 4 (Southern Blotting), 15 (Immunoblotting) 및 18 (PCR Analysis)에서 발견된다. 다중화된 면역검정 예컨대 Rules Based Medicine 또는 Meso Scale Discovery ("MSD")로부터 가용한 것들 역시 이용될 수 있다.

[0070] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "TIGIT" 또는 "Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T 세포 면역수용체"는 별도로 지시되지 않으면, 포유동물, 예컨대 영장류 (예를 들면, 인간) 및 설치류 (예를 들면, 생쥐 및 쥐)를 비롯한, 임의의 척추동물 공급원으로부터 임의의 선천적 TIGIT를 지칭한다. TIGIT는 또한, 당해 분야에서 DKFZp667A205, FLJ39873, V-세트 및 면역글로불린 도메인-내포 단백질 9, V-세트 및 막경유 도메인-내포 단백질 3, VSIG9, VSTM3, 그리고 WUCAM으로서 알려져 있다. 상기 용어는 "전장"의 처리되지 않은 TIGIT (예를 들면, 서열 번호: 52의 아미노산 서열을 갖는 전장 인간 TIGIT)뿐만 아니라 세포에서 처리로부터 발생하는 TIGIT의 임의의 형태 (예를 들면, 서열 번호: 53의 아미노산 서열을 갖는, 신호 서열이 없는 처리된 인간 TIGIT)를 포괄한다. 상기 용어는 또한, TIGIT의 자연 발생 변이체, 예를 들면, 스플라이스 변이체 또는 대립형질 변이체를 포괄한다. 예시적인 인간 TIGIT의 아미노산 서열은 UniProt 수탁 번호 Q495A1 하에 발견될 수 있다.

[0071] 용어 "길항제"는 가장 넓은 의미에서 이용되고, 그리고 본원에서 개시된 선천적 폴리펩티드의 생물학적 활성을 부분적으로 또는 완전히 차단하거나, 저해하거나 또는 중화하는 임의의 분자를 포함한다. 적합한 길항제 분자는 길항제 항체 또는 항체 단편 (예를 들면, 항원 결합 단편), 선천적 폴리펩티드의 단편 또는 아미노산 서열 변이체, 펩티드, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 작은 유기 분자 등을 특징적으로 포함한다. 폴리펩티드의 길항제를 확인하기 위한 방법은 폴리펩티드를 후보 길항제 분자와 접촉시키고, 그리고 폴리펩티드와 정상적으로 연관된 하나 또는 그 이상의 생물학적 활성에서 검출가능한 변화를 측정하는 단계를 포함할 수 있다.

[0072] 용어 "항-TIGIT 길항제 항체"는 이것이 TIGIT의 생물학적 활성을 실제로 또는 완전히 저해할 만큼 충분한 친화성으로, TIGIT에 결합할 수 있는 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 변이체를 지칭한다. 예를 들면, 항-TIGIT 길항제 항체는 항원 자극에 대한 T-세포에 의한 기능적 반응 (예를 들면, 증식, 사이토킨 생산, 표적 세포 사멸)을 기능장애 상태로부터 실제로 또는 완전히 복구하기 위해 PVR, PVRL2 및/또는 PVRL3을 통한 신호 전달을 차단할 수 있다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체는 다른 TIGIT 활성화에 영향을 주지 않으면서 한 가지 TIGIT 활성화에 길항작용할 수 있는 것으로 당업자에 의해 이해될 것이다. 예를 들면, 본원에서 설명된 일정한 방법 또는 용도에서 이용을 위한 항-TIGIT 길항제 항체는 예를 들면, 임의의 다른 TIGIT 상호작용에 영향을 주지 않거나 또는 최소한도로 영향을 주면서, PVR 상호작용, PVRL3 상호작용, 또는 PVRL2 상호작용 중에서 한 가지에 대응하여 TIGIT 활성화에 길항작용하는 항-TIGIT 길항제 항체이다. 한 양상에서, 관련 없는, 비-TIGIT 단백질에 대한 항-TIGIT 길항제 항체의 결합 정도는 예를 들면, 방사면역검정 (RIA)에 의해 측정될 때, TIGIT에 대한 항체의 결합의 약 10%보다 적다. 일정한 양상에서, TIGIT에 결합하는 항-TIGIT 길항제 항체는 $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, $\leq 0.1 \text{ nM}$, $\leq 0.01 \text{ nM}$, 또는 $\leq 0.001 \text{ nM}$ (예를 들면, 10^{-8} M 또는 그 이하, 예를 들면, 10^{-8} M 내지 10^{-13} M , 예를 들면, 10^{-9} M 내지 10^{-13} M)의 해리 상수 (K_D)를 갖는다. 일정한 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체는 상이한 종으로부터 TIGIT 사이에서 보존되는 TIGIT의 에피토프, 또는 교차종 반응성을 허용하는 TIGIT 상에서 에피토프에 결합한다.

[0073] "CD20" 및 "CD20 항원"은 본원에서 교체가능하게 이용되고, 그리고 말초혈 또는 림프성 장기로부터 B 세포 중 90% 이상의 표면 상에서 발견되는, 대략 35 kD의 분자량을 갖는 막경유 인단백질을 지칭한다. CD20은 초기 전구 B 세포 발달 동안 발현되고 형질 세포 분화 때까지 남아있다; 이것은 인간 줄기 세포, 림프성 선조 세포, 또는 정상적인 혈장 세포에서는 발견되지 않는다. CD20은 정상적인 B 세포뿐만 아니라 악성 B 세포 둘 모두 상에서 존재하고, 그리고 B 세포 NHL의 > 90%에서 발현된다. CD20은 별도로 표시되지 않으면, 포유동물, 예컨대 영장류 (예를 들면, 인간) 및 설치류 (예를 들면, 생쥐 및 쥐)를 비롯한, 임의의 척추동물 공급원으로부터 임의의 선천

적 CD20을 지칭한다. 상기 용어는 "전장"의 처리되지 않은 CD20뿐만 아니라 세포에서 처리로부터 발생하는 CD20의 임의의 형태를 포괄한다. 상기 용어는 또한, CD20의 자연 발생 변이체, 예를 들면, 스플라이스 변이체 또는 대립형질 변이체를 포괄한다. 기존 문헌에서 CD20에 대한 다른 명칭은 "B-림프구-한정된 분화 항원" 및 "Bp35"를 포함한다. CD20 항원은 *MS441* 유전자에 의해 인코딩된다. 예시적인 인간 *MS441*의 핵산 서열은 NCBI 참조 서열: NM_152866.2 하에 또는 서열 번호: 54에서 도시된다. *MS441*에 의해 인코딩된 예시적인 CD20 단백질의 아미노산 서열은 UniProt 수탁 번호 P11836 하에 또는 서열 번호: 55에서 도시된다. CD20 항원은 예를 들면, Clark and Ledbetter, *Adv. Can. Res.* 52:81-149 (1989) 및 Valentine *et al. J. Biol. Chem.* 264(19):11282-11287 (1989)에서 설명된다.

[0074] "항-CD20 항체" 및 "CD20 결합 항체"는 본원에서 교체가가능하게 이용되고, 그리고 상기 항체가 상기 항원을 발현하는 세포를 표적화하는 데 치료제로서 유용하고, 그리고 아래에 설명된 검정에서 다른 단백질 예컨대 음성 대조 단백질과 유의미하게 교차반응하지 않을 만큼 충분한 친화성으로 CD20에 결합하는 모든 항체를 포괄한다. 예를 들면, 항-CD20 항체는 악성 B 세포의 표면 상에서 CD20에 결합하고, 그리고 보체-의존성 용해, 항체-의존성 세포 세포독성 (ADCC) 및 Fc 교차연결에 의해 매개된 아포토시스의 활성화를 통해 B 세포 용해를 매개하여, 순환하는 B 림프구의 고갈을 야기할 수 있다. 일정한 양상에서, CD20에 결합하는 항-CD20 항체는 $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, $\leq 0.1 \text{ nM}$, $\leq 0.01 \text{ nM}$, 또는 $\leq 0.001 \text{ nM}$ (예를 들면, 10^{-8} M 또는 그 이하, 예를 들면, 10^{-8} M 내지 10^{-13} M , 예를 들면, 10^{-9} M 내지 10^{-13} M)의 해리 상수 (K_D)를 갖는다. 일정한 양상에서, CD20에 결합하는 항-CD20 항체는 $< 10 \text{ nM}$ 의 K_D 를 갖는다. 일정한 양상에서, 결합은 $< 7.5 \text{ nM}$, $< 5 \text{ nM}$, $1-5 \text{ nM}$ 사이, 또는 $< 1 \text{ nM}$ 의 K_D 에서 이루어진다. 일정한 양상에서, 항-CD20 항체는 인간 CD20 및 시아노 (cyno) CD20 둘 모두에 결합할 수 있다. 항-CD20 항체는 또한, 항-CD20 길항제 항체를 포함한다. 항체의 한쪽 팔이 CD20에 결합하는 이중특이적 항체 또한 예기된다. 선행하는 항체의 기능적 단편 또한 항-CD20 항체의 이러한 정의에 의해 포괄된다.

[0075] CD20 항원에 결합하는 항체의 실례는 현재 "리툽시맵" ("RITUXAN®")으로 불리는 "C2B8" (US 특허 번호 5,736,137, 본원에 명시적으로 참조로서 편입됨); "Y2B8" 또는 "이브리투모맵 티옥세탄" ZEVALIN®로서 명명된 이트림-[90]-표지화된 2B8 류틴 항체 (US 특허 번호 5,736,137, 본원에 명시적으로 참조로서 편입됨); "131I-B1" 항체 (요오드 I131 토시투모맵, BEXXAR™)를 산출하기 위해, ^{131}I 로 임의적으로 표지화된, "토시투모맵"으로 또한 불리는 류틴 IgG2a "B1" (Beckman Coulter) (US 특허 번호 5,595,721, 본원에 명시적으로 참조로서 편입됨); 류틴 단일클론 항체 "1F5" (Press *et al. Blood* 69(2):584-591 (1987) 및 "프레임워크 패치된" 또는 인간화된 1F5를 비롯한 이의 변이체 (WO03/002607, Leung, S.); ATCC 기탁물 HB-96450); 류틴 2H7 및 키메라 2H7 항체 (US 특허 번호 5,677,180, 본원에 명시적으로 참조로서 편입됨); 인간화 2H7; huMax-CD20 또는 "오파투무맵" ARZERRA® (Genmab, Denmark); AME-133 (Applied Molecular Evolution); A20 항체 또는 이의 변이체 예컨대 키메라 또는 인간화 A20 항체 (각각, cA20, hA20) (US 2003/0219433, Immunomedics); 그리고 국제 백혈구 유형화 워크샵 (Valentine *et al.*, In: *Leukocyte Typing III* (McMichael, Ed., p. 440, Oxford University Press (1987)))으로부터 가용한 단일클론 항체 L27, G28-2, 93-1B3, B-C1 또는 NU-B2를 포함한다.

[0076] 본원에서 용어 "리툽시맵" 또는 "RITUXAN®"은 CD20 항원을 향해 지향되고 US 특허 번호 5,736,137 (본원에 명시적으로 참조로서 편입됨)에서 "C2B8"로서 명명된 유전적으로 조작된 키메라 류틴/인간 단일클론 항체뿐만 아니라 CD20에 결합하는 능력을 유지하는 이의 단편을 지칭한다.

[0077] 본원에서 이용된 바와 같이, "CD38"은 CD4+, CD8+, B 림프구 및 자연 킬러 (NK) 세포를 비롯한 많은 면역 세포의 표면 상에서 발견되는 CD38 당단백질을 지칭하고, 그리고 별도로 표시되지 않으면, 포유동물 예컨대 영장류 (예를 들면, 인간) 및 설치류 (예를 들면, 생쥐와 쥐)를 비롯한 임의의 척추동물 공급원으로부터 임의의 선천적 CD38을 포함한다. CD38은 정상적인 림프성 및 골수 세포와 비교하여, 골수종 세포 상에서 더 높은 수준으로 및 더 균일하게 발현된다. 상기 용어는 "전장"의 처리되지 않은 CD38뿐만 아니라 세포에서 처리로부터 발생하는 CD38의 임의의 형태를 포괄한다. 상기 용어는 또한, CD38의 자연 발생 변이체, 예를 들면, 스플라이스 변이체 또는 대립형질 변이체를 포괄한다. CD38은 또한, 당해 분야에서 분화 클러스터 38, ADP-리보실 시클라아제 1, cADPr 가수분해효소 1, 그리고 환상 ADP-리보오스 가수분해효소 1로서 지칭된다. CD38은 *CD38* 유전자에 의해 인코딩된다. 예시적인 인간 *CD38*의 핵산 서열은 NCBI 참조 서열: NM_001775.4 하에 또는 서열 번호: 56에서 도시된다. *CD38*에 의해 인코딩된 예시적인 인간 CD38 단백질의 아미노산 서열은 UniProt 수탁 번호 P28907 하에 또는 서열 번호: 57에서 도시된다.

- [0078] 용어 "항-CD38 항체"는 상기 항체가 상기 항원을 발현하는 세포를 표적화하는 데 치료제로서 유용하고, 그리고 아래에 설명된 검정에서 다른 단백질 예컨대 음성 대조 단백질과 유의미하게 교차반응하지 않을 만큼 충분한 친화성으로 CD38에 결합하는 모든 항체를 포괄한다. 예를 들면, 항-CD38 항체는 MM 세포의 표면 상에서 CD38에 결합하고, 그리고 보체-의존성 세포독성, ADCC, 항체-의존성 세포 식균작용 (ADCP) 및 Fc 교차연결에 의해 매개된 아폽토시스의 활성화를 통해 세포 용해를 매개하여, 악성 세포의 고갈 및 전체 암 부담의 감소를 야기할 수 있다. 항-CD38 항체는 또한, 리보실 시클라아제 효소 활성의 저해 및 CD38의 환상 아데노신 이인산염 리보오스 (cADPR) 가수분해효소 활성의 자극을 통해 CD38 효소 활성을 조정할 수 있다. 일정한 양상에서, CD38에 결합하는 항-CD38 항체는 $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, $\leq 0.1 \text{ nM}$, $\leq 0.01 \text{ nM}$, 또는 $\leq 0.001 \text{ nM}$ (예를 들면, 10^{-8} M 또는 그 이하, 예를 들면, 10^{-8} M 내지 10^{-13} M , 예를 들면, 10^{-9} M 내지 10^{-13} M)의 해리 상수 (K_D)를 갖는다. 일정한 양상에서, 항-CD38 항체는 인간 CD38 및 침팬지 CD38 둘 모두에 결합할 수 있다. 항-CD38 항체는 또한, 항-CD38 길항제 항체를 포함한다. 항체의 한쪽 팔이 CD38에 결합하는 이중특이적 항체 또한 예기된다. 선행하는 항체의 기능적 단편 또한 항-CD38 항체의 이러한 정의에 의해 포괄된다. CD38에 결합하는 항체의 실례는 다라투무맙 (DARZALEX®) (U.S. 특허 번호: 7,829,673 및 U.S. 공개 번호: 20160067205 A1, 본원에 명시적으로 참조로서 편입됨); "MOR202" (U.S. 특허 번호: 8,263,746, 본원에 명시적으로 참조로서 편입됨); 및 이사투시맙 (SAR-650984) (U.S. 특허 번호: 8,153,765, 본원에 명시적으로 참조로서 편입됨)을 포함한다.
- [0079] 본원에서 이용된 바와 같이, "투여하는"은 1회 용량의 화합물 (예를 들면, 항-TIGIT 항체, 항-CD20 항체, 또는 항-CD38 항체) 또는 조성물 (예를 들면, 제약학적 조성물, 예를 들면, 항-TIGIT 항체, 항-CD20 항체 및/또는 항-CD38 항체를 포함하는 제약학적 조성물)을 개체에게 제공하는 방법인 것으로 의미된다. 본원에서 설명된 방법에서 활용된 화합물 및/또는 조성물은 예를 들면, 정맥내 (예를 들면, 정맥내 주입에 의해), 피하, 근육내, 피내, 경피, 동맥내, 복막내, 병변내, 두개내, 관절내, 전립선내, 흉강내, 기관내, 비내, 유리체내, 질내, 직장내, 국소, 종양내, 복막, 결막하, 방광내, 점막, 심낭내, 배꼽내, 안구내, 경구, 국소, 국부, 흡입에 의해, 주사에 의해, 주입에 의해, 연속 주입에 의해, 표적 세포를 직접적으로 베이딩하는 국부 관류에 의해, 카테터에 의해, 세척에 의해, 크램에서, 또는 지질 조성물에서 투여될 수 있다. 투여 방법은 다양한 인자 (예를 들면, 투여되는 화합물 또는 조성물, 그리고 치료되는 상태, 질환 또는 장애의 중증도)에 따라서 변할 수 있다.
- [0080] 본원에서 치료제 (예를 들면, 항-TIGIT 길항제 항체)의 "고정된" 또는 "편평" 용량은 환자의 체중 또는 체표면적 (BSA)에 대한 고려 없이 환자에게 투여되는 용량을 지칭한다. 고정된 또는 편평 용량은 이런 이유로, mg/kg 용량 또는 mg/m^2 용량으로서 제공되지 않고, 오히려 치료제의 절대량 (예를 들면, mg)으로서 제공된다.
- [0081] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "치료" 또는 "치료하는"은 임상 병리학의 코스 동안 치료되는 개체 또는 세포의 자연적인 코스를 변경하도록 설계된 임상적 개입을 지칭한다. 바람직한 치료 효과는 질환 진행의 속도 지연 또는 감소, 질환 상태의 개선 또는 완화, 그리고 관해 또는 향상된 예후를 포함한다. 예를 들면, 만약 암성 세포의 증식을 감소시키고 (또는 이들 세포를 파괴하고), 질환으로부터 발생하는 증상을 감소시키고, 질환을 겪는 개체의 삶의 질을 증가시키고, 질환을 치료하는 데 필요한 다른 약제의 용량을 감소시키고, 질환의 진행을 지연시키고 및/또는 개체의 생존을 연장하는 것을 포함하지만 이들에 한정되지 않는, 암과 연관된 한 가지 또는 그 이상의 증상이 경감되거나 또는 제거되면, 개체는 성공적으로 "치료"된다.
- [0082] 본원에서 이용된 바와 같이, "병용으로" 또는 "함께"는 다른 치료 양상에 더하여 한 가지 치료 양상의 투여를 지칭한다. 따라서, "병용으로" 또는 "함께"는 개체에 다른 치료 양상의 투여 전, 투여 동안 또는 투여 후, 한 가지 치료 양상의 투여를 지칭한다.
- [0083] "장애" 또는 "질환"은 상당한 정도의 비정상적인 세포 증식과 연관되는 장애, 예를 들면, 암, 예를 들면, 혈액암, 예를 들면, 골수종 (예를 들면, 다발성 골수종 (MM), 예를 들면, 재발성 또는 불응성 MM) 또는 림프종 (예를 들면, NHL, 예를 들면, 재발성 또는 불응성 미만성 큰 B 세포 림프종 (DLBCL) 또는 재발성 또는 불응성 여포성 림프종 (FL))을 포함하지만 이들에 한정되지 않는, 치료로부터 유익성을 얻을 임의의 상태이다.
- [0084] 용어 "기능장애"는 면역 기능장애의 문맥에서, 항원 자극에 대한 감소된 면역 반응성의 상태를 지칭한다.
- [0085] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "기능장애"는 또한 항원 인식에 대한 불응 또는 무반응, 특이적으로, 항원 인식을 하류 T-세포 작동체 기능, 예컨대 증식, 사이토킨 생산 (예를 들면, 감마 인터페론) 및/또는 표적 세포 사멸로 번역하는 능력의 손상을 포함한다.
- [0086] 용어 "암" 및 "암성"은 전형적으로, 조절되지 않은 세포 성장에 의해 특징되는, 포유동물에서 생리학적 상태를

지칭하거나 또는 설명한다. 암의 실례는 암종, 림프종, 모세포종, 육종, 백혈병 또는 림프성 악성종양을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 이런 암의 더욱 특정한 실례는 골수종 및 B 세포 림프종 (MM (예를 들면, 재발성 또는 불응성 MM 포함), DLBCL (예를 들면, 재발성 또는 불응성 DLBCL), FL (예를 들면, 재발성 또는 불응성 FL), 낮은 등급/여포성 비호지킨 림프종 (NHL); 소형 림프성 (SL) NHL; 중간 등급/여포성 NHL; 중간 등급 미만성 NHL; 높은 등급 면역모세포 NHL; 높은 등급 림프모구성 NHL; 높은 등급 소형 비균열 세포 NHL; 거대 질환 NHL; 외투 세포 림프종; AIDS-관련된 림프종; 및 발텐스트롬 마크로글로불린혈증); 만성 림프성 백혈병 (CLL); 급성 림프모구성 백혈병 (ALL); 급성 골수성 백혈병 (AML); 모양 세포성 백혈병; 만성 골수모구성 백혈병 (CM L)을 비롯한 혈액암; 폐암, 예컨대 국소 진행성 절제불가능한 NSCLC (예를 들면, IIIB 기 NSCLC), 또는 재발성 또는 전이성 NSCLC (예를 들면, IV 기 NSCLC)를 비롯한, 편평상피 NSCLC 또는 비-편평상피 NSCLC를 포함하는 비소세포 폐암 (NSCLC), 폐의 선암종, 또는 편평상피 세포 암 (예를 들면, 상피 편평상피 세포 암); 식도암; 복막의 암; 간세포암; 위장관암 및 위장관 간질 암을 비롯한 위암; 췌장암; 교모세포종; 자궁경부암; 난소암; 간암; 방광암 (예를 들면, 요로상피 방광암 (UBC), 근육 침습성 방광암 (MIBC) 및 BCG-불응성 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC)); 요로의 암; 간암; 유방암 (예를 들면, HER2+ 유방암 및 삼중 음성 유방암 (TNBC), 이들은 에스트로겐 수용체 (ER-), 프로게스테론 수용체 (PR-) 및 HER2 (HER2-음성)이다; 결장암; 직장암; 결장직장암; 자궁내막 또는 자궁 암종; 타액선 암종; 신장암 (예를 들면, 신장 세포 암종 (RCC)); 전립선암; 외음부암; 갑상선암; 간 암종; 항문 암종; 음경 암종; 표제 확산 흑색종, 악성 흑색점 흑색종, 말단 흑자 흑색종 및 소결절성 흑색종을 비롯한 흑색종; 이식후 림프구증식성 질환 (PTLD); 그리고 골수형성이상 증후군 (MDS)뿐만 아니라 모반증과 연관된 비정상적인 혈관 증식, 부종 (예컨대 뇌 종양과 연관된 것), 메이그 증후군, 뇌암, 두경부암, 그리고 연관된 전이를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0087] 용어 "종양"은 악성 또는 양성인 지에 상관없이, 모든 신생물 세포 성장과 증식, 그리고 모든 전암성과 암성 세포와 조직을 지칭한다. 용어 "암", "암성", "세포 증식성 장애", "증식성 장애", 그리고 "종양"은 본원에서 상호간에 배타적으로 지칭되지 않는다.

[0088] "종양 면역성"은 종양이 면역 인식과 제거를 회피하는 과정을 지칭한다. 따라서, 치료적 개념으로서, 종양 면역성은 이런 회피가 약화되고, 그리고 종양이 면역계에 의해 인식되고 공격될 때 "치료"된다. 종양 인식의 실례는 종양 결합, 종양 위축 및 종양 제거를 포함한다.

[0089] 본원에서 이용된 바와 같이, "전이"는 일차 부위로부터 체내에서 다른 위치로의 암의 확산인 것으로 의미된다. 암 세포는 일차 종양을 이탈하고, 림프관 및 혈관을 뚫고 들어가고, 혈류를 통해 순환하고, 그리고 체내의 다른 곳에서 정상적인 조직 내에 원위 병변에서 성장할 수 있다 (전이할 수 있다). 전이는 국부 또는 원위일 수 있다. 전이는 일차 종양으로부터 분리되고, 혈류를 통해 이동하고, 그리고 원위 부위에서 멈추는 종양 세포에 달려 있는 순차적 과정이다. 새로운 부위에서, 세포는 혈액 공급을 확립하고, 그리고 성장하여 치명적인 덩어리를 형성할 수 있다. 종양 세포 내에 자극성 및 저해성 분자 경로 둘 모두 이러한 거동을 조절하고, 그리고 원위 부위에서 종양 세포 및 숙주 세포 사이에 상호작용 또한 중요하다.

[0090] 용어 "항암 요법"은 암 (예를 들면, 혈액암, 예를 들면, 골수종 (예를 들면, MM, 예를 들면, 재발성 또는 불응성 MM) 또는 림프종 (예를 들면, NHL, 예를 들면, 재발성 또는 불응성 DLBCL 또는 재발성 또는 불응성 FL))을 치료하는 데 유용한 요법을 지칭한다. 항암 치료제의 실례는 예를 들면, 면역조절제 (예를 들면, 면역조절제 (예를 들면, 하나 또는 그 이상의 면역 동시저해성 수용체 (예를 들면, TIGIT, PD-L1, PD-1, CTLA-4, LAG3, TIM3, BTLA 및/또는 VISTA에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 면역 동시저해성 수용체)를 감소시키거나 또는 저해하는 작용제), 예컨대 CTLA-4 길항제, 예를 들면, 항-CTLA-4 길항제 항체 (예를 들면, 이플리무맙 (YERVOY®)), 항-TIGIT 길항제 항체, 또는 항-PD-L1 길항제 항체, 또는 하나 또는 그 이상의 면역 동시자극성 수용체 (예를 들면, CD226, OX-40, CD28, CD27, CD137, HVEM 및/또는 GITR에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 면역 동시자극성 수용체)를 증가시키거나 또는 활성화하는 작용제, 예컨대 OX-40 효현제, 예를 들면, OX-40 효현제 항체), 화학요법제, 성장 저해제, 세포독성 작용제, 방사선요법에서 이용된 작용제, 항-혈관신생 작용제, 아폽토시스성 작용제, 항-튜블린 작용제, 그리고 암을 치료하기 위한 다른 작용제를 포함하지만 이들에 한정된다. 이들의 조합 또한 본원 발명 내에 포함된다.

[0091] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "세포독성 작용제"는 세포 기능을 저해하거나 또는 예방하고 및/또는 세포 사멸 또는 파괴를 유발하는 물질을 지칭한다. 세포독성 작용제는 방사성동위원소 (예를 들면, ^{211}At , ^{131}I , ^{125}I , ^{90}Y , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{153}Sm , ^{212}Bi , ^{32}P , ^{212}Pb 및 Lu의 방사성동위원소); 화학요법제 또는 약물 (예를 들면, 메토트렉사트, 아드리아마이신, 빈카 알칼로이드 (빈크리스틴, 빈블라스틴, 에토포시드), 독소루비신, 펠팔란, 미토마이

신 C, 클로람부실, 다우노루비신 또는 다른 삽입 작용제); 성장 저해제; 효소 및 이들의 단편, 예컨대 핵산분해 효소; 항생제; 독소, 예컨대 소형 분자 독소, 또는 세균, 진균, 식물 또는 동물 기원의 효소적으로 활성 독소뿐만 아니라 이들의 단편 및/또는 변이체; 그리고 아래에 개시된 다양한 항종양 또는 항암 작용제를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0092]

"화학요법제"는 암의 치료에서 유용한 화학적 화합물을 포함한다. 화학요법제의 실례는 에를로티닙 (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), 보르테조미 (VELCADE®, Millennium Pharm.), 디수피람, 에피갈로카테킨 갈산염, 살리노스포라미드 A, 카르필조미, 17-AAG (젤다나마이신), 라디시콜, 유산 탈수소효소 A (LDH-A), 폴베스트란트 (FASLODEX®, AstraZeneca), 수니텟 (SUTENT®, Pfizer/Sugen), 레트로졸 (FEMARA®, Novartis), 이마티닙 메실레이트 (GLEEVEC®, Novartis), 피나수네이트 (VATALANIB®, Novartis), 옥살리플라틴 (ELOXATIN®, Sanofi), 5-FU (5-플루오로우라실), 류코보린, 라파마이신 (시롤리무스, RAPAMUNE®, Wyeth), 라파티닙 (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), 로나파미 (SCH 66336), 소라페닙 (NEXAVAR®, Bayer Labs), 제피티닙 (IRESSA®, AstraZeneca), AG1478, 알킬화제 예컨대 티오테파 및 CYTOXAN® 시클로포스파미드; 알킬 술폰산염 예컨대 부술폰, 임프로술폰 및 피포술폰; 아지리딘 예컨대 벤조도파, 카르보쿠온, 메투레도파 및 우레도파; 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포라미드, 트리에틸렌티오포스포라미드 및 트리에틸로멜라민을 비롯한 에틸렌이민 및 메틸아멜라민; 아세트제닌 (특히 블라탁신 및 블라타시논); 캄프토테신 (토포테칸 및 이리노테칸 포함); 브리오스타틴; 칼리스타틴; CC-1065 (이의 아도젤레신, 카르젤레신 및 비젤레신 합성 유사체 포함); 크립토피신 (특히 크립토피신 1 및 크립토피신 8); 부신피질 스테로이드 (프레드니손 및 프레드니솔론 포함); 시프로테론 아세트산염; 피나스테리드 및 두타스테리드를 비롯한 5 α -환원효소; 보리노스탤, 로미렙신, 파노비노스탤, 발프로산, 모세티노스탤, 돌라스타틴; 알데스류킨, 탈크 듀오카마이신 (합성 유사체, KW-2189 및 CB1-TM1 포함); 엘루테로빈; 판크라티스타틴; 사르코딕틴; 스폰지스타틴; 질소 머스타드 예컨대 클로람부실, 클로마프진, 클로로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로르에타민, 메클로르에타민 산화물 염산염, 멜팔란, 노벤비킨, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스타드; 니트로소요소 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴 및 라니무스틴; 항생제 예컨대 에네다인 항생제 (예를 들면, 칼리키아마이신, 특히 칼리키아마이신 γ II 및 칼리키아마이신 ω II (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. 1994 33:183-186); 디네미신 A를 비롯한 디네미신; 비스포스포네이트, 예컨대 클로드로네이트; 에스페라마이신; 뿐만 아니라 네오카르지노스타틴 발색단 및 관련된 색단백질 에네다인 항균성 발색단, 아클라시노마이신, 악티노마이신, 오프라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 카라비신, 카미노마이신, 카르지노필린, 크로로모아신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, ADRIAMYCIN® (독소루비신), 모르폴리노-독소루비신, 시아노모르폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신 및 테옥시독소루비신), 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신 예컨대 미토마이신 C, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포르피로마이신, 푸로마이신, 켈라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 튜베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 대사길항물질 예컨대 메토크사트 및 5-플루오로우라실 (5-FU); 염산 유사체 예컨대 데노프테린, 메토크사트, 프테로프테린, 트리메트렉사트; 퓨린 유사체 예컨대 플루다라빈, 6-메르캅토프린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 시타라빈, 디테옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘; 안드로겐 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론, 프로피온산염, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스톨락톤; 항아드레날제 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 염산 보충물 예컨대 프로릴산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레볼린산; 에니루라실; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트렉사트; 데포파민; 데베콜신; 디아지쿠온; 엘포미딘; 엘립티니움 아세트산염; 에포틸론; 에토글루시드; 갈륨 질산염; 히드록시요소; 렌티난; 로니다이닌; 메이탄시노이드 예컨대 메이탄신 및 안사미토신; 미토구아존; 미톡산트론; 모피담놀; 니트라에린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로속산트론; 포도필린산; 2-에틸히드라지드; 프로카르바진; PSK® 다당류 복합체 (JHS Natural Products, Eugene, Oreg.); 라족산; 리족신; 시조푸란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2''-트리클로로트리에틸아민; 트리코테센 (특히 T-2 독소, 베라쿠린 A, 로리딘 A 및 안구이딘); 우레탄; 빈테신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토락톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노시드 ("Ara-C"); 시클로포스파미드; 티오테파; 탁소이드, 예를 들면, 탁솔 (파클리탁셀; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE® (크레모포르-없음), 파클리탁셀의 알부민-가공된 나노입자 제제 (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.) 및 TAXOTERE® (도세탁셀, 도세탁셀; Sanofi-Aventis); 클로람부실; GEMZAR® (젬시타빈); 6-티오구아닌; 메르캅토프린; 메토크사트; 백금 유사체 예컨대 시스플라틴 및 카르보플라틴; 빈블라스틴; 에토포시드 (VP-16); 이포스파미드; 미톡산트론; 빈크리스틴; NAVELBINE® (비노렐빈); 노반트론; 테니포시드; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 카페시타빈

(XELODA®); 이반드로네이트; CPT-11; 국소이성화효소 저해제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴 (DMFO); 레티노이드 예컨대 레티노산; 그리고 전술한 것들 중 어느 것의 제약학적으로 허용되는 염, 산 및 유도체를 포함한다.

[0093]

화학요법제는 또한, (i) 예를 들면, 타목시펜 (NOLVADEX®; 타목시펜 구연산염 포함), 탈록시펜, 드롤록시펜, 요오독시펜, 4-히드록시타목시펜, 트리녹시펜, 케옥시펜, LY117018, 오나프리스톤 및 FARESTON® (토레미핀 구연산염)을 비롯하여, 종양에 대한 호르몬 작용을 조절하거나 또는 저해하는 작용을 하는 항호르몬 작용제 예컨대 항에스트로겐 및 선택적 에스트로겐 수용체 조절인자 (SERMs); (ii) 부신에서 에스트로겐 생산을 조절하는 효소 아로마타아제를 저해하는 아로마타아제 저해제, 예컨대 예를 들면, 4(5)-이미다졸, 아미노글루테티미드, MEGASE® (메게스트롤 아세트산염), AROMASIN® (엑세메스테인; Pfizer), 포르메스타니, 파드로졸, RIVISOR® (보로졸), FEMARA® (레트로졸; Novartis) 및 ARIMIDEX® (아나스트로졸; AstraZeneca); (iii) 항안드로겐 예컨대 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 류프롤라이드 및 고세렐린; 부세렐린, 트립테렐린, 메드록시프로게스테론 아세트산염, 디에틸stil베스트롤, 프레마린, 플루오시메스테론, 모든 트랜스레티노산, 펜레티나이드뿐만 아니라 트록사시타빈 (1,3-디옥솔란 뉴클레오시드 시토신 유사체); (iv) 단백질 키나아제 저해제 (예를 들면, 역형성 림프종 키나아제 (Alk) 저해제, 예컨대 AF-802 (CH-5424802 또는 알렉티닙으로서 또한 알려져 있음)); (v) 지질 키나아제 저해제; (vi) 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 특히 일탈적 세포 증식에 연루된 신호전달 경로에서 유전자, 예컨대 예를 들면, PKC-알파, RalF 및 H-Ras의 발현을 저해하는 것들; (vii) 리보자임 예컨대 VEGF 발현 저해제 (예를 들면, ANGIOZYME®) 및 HER2 발현 저해제; (viii) 백신 예컨대 유전자 요법 백신, 예를 들면, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN® 및 VAXID®; PROLEUKIN®, rIL-2; 국소이성화효소 1 저해제 예컨대 LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; 그리고 (ix) 전술한 것들 중 어느 것의 제약학적으로 허용되는 염, 산 및 유도체를 포함한다.

[0094]

화학요법제는 또한, 항체 예컨대 알렘투주맙 (캄패스), 베바시주맙 (AVASTIN®, Genentech); 세톡시맙 (ERBITUX®, Imclone); 파니투무맙 (VECTIBIX®, Amgen), 리툽시맙 (RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec), 페르투주맙 (OMNITARG®, 2C4, Genentech), 트라스투주맙 (HERCEPTIN®, Genentech), 토시투모맙 (백사르, Corixa), 그리고 항체 약물 접합체, 겐투주맙 오조가미신 (MYLOTARG®, Wyeth)을 포함한다. 본원 발명의 화합물과 병용되는 작용제로서 치료 잠재력을 갖는 추가의 인간화 단일클론 항체는 아폴리주맙, 아셀리주맙, 아틀리주맙, 바피네우주맙, 비바투주맙 메르탄신, 칸투주맙 메르탄신, 세렐리주맙, 세르톨리주맙 페골, 시드푸시투주맙, 시드투주맙, 다클리주맙, 에쿨리주맙, 에팔리주맙, 에프라투주맙, 에블리주맙, 펠비주맙, 폰톨리주맙, 겐투주맙 오조가미신, 이노투주맙 오조가미신, 이플리무맙, 라베투주맙, 린투주맙, 마투주맙, 메폴리주맙, 모타비주맙, 모토비주맙, 나탈리주맙, 니모투주맙, 놀로비주맙, 누마비주맙, 오크렐리주맙, 오말리주맙, 팔리비주맙, 파스폴리주맙, 펙푸시투주맙, 펙투주맙, 펙셀리주맙, 알리비주맙, 라니비주맙, 레슬리비주맙, 레슬리주맙, 레시비주맙, 로벨리주맙, 루폴리주맙, 시브로투주맙, 시폴리주맙, 손투주맙, 타카투주맙 테트라제탄, 타도시주맙, 탈리주맙, 테피바주맙, 토실리주맙, 토랄리주맙, 투코투주맙 셀모루킨, 투쿠시투주맙, 우마비주맙, 우르톡사주맙, 우스테키누맙, 비실리주맙, 그리고 인터류킨-12 p40 단백질을 인식하도록 유전적으로 변형된 재조합 배타적으로 인간-서열, 전장 IgG1 λ 항체인 항-인터류킨-12 (ABT-874/J695, Wyeth Research 및 Abbott Laboratories)를 포함한다.

[0095]

화학요법제는 또한, EGFR에 결합하거나 또는 만약 그렇지 않으면 이것과 직접적으로 상호작용하고 이의 신호전달 활성을 예방하거나 또는 감소시키는 화합물을 지칭하고, 그리고 "EGFR 길항제"로서 대체 지칭되는 "EGFR 저해제"를 포함한다. 이런 작용제의 실례는 EGFR에 결합하는 항체 및 소형 분자를 포함한다. EGFR에 결합하는 항체의 실례는 Mab 579 (ATCC CRL HB 8506), Mab 455 (ATCC CRL HB8507), Mab 225 (ATCC CRL 8508), Mab 528 (ATCC CRL 8509) (참조: US 특허 번호 4,943, 533, Mendelsohn et al.) 및 이의 변이체, 예컨대 키메라화 225 (C225 또는 세톡시맙; ERBUTIX®) 및 재구성된 인간 225 (H225) (참조: WO 96/40210, Imclone Systems Inc.); IMC-11F8, 완전 인간, EGFR-표적화된 항체 (Imclone); II형 돌연변이체 EGFR에 결합하는 항체 (US 특허 번호 5,212,290); US 특허 번호 5,891,996에서 설명된 바와 같이 EGFR에 결합하는 인간화 및 키메라 항체; 그리고 EGFR에 결합하는 인간 항체, 예컨대 ABX-EGF 또는 파니투무맙 (참조: WO98/50433, Abgenix/Amgen); EMD 55900 (Stragliotto et al. Eur. J. Cancer 32A:636-640 (1996)); EMD7200 (마투주맙), EGFR 결합에 대해 EGF 및 TGF-알파 둘 모두와 경쟁하는, EGFR을 향해 지향된 인간화 EGFR 항체 (EMD/Merck); 인간 EGFR 항체, HuMax-EGFR (GenMab); E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6. 3 및 E7.6. 3으로서 알려져 있고 US 6,235,883에서 설명된 완전 인간 항체; MDX-447 (Medarex Inc); 및 mAb 806 또는 인간화 mAb 806 (Johns et al., J. Biol. Chem. 279(29):30375-30384 (2004))을 포함한다. 항-EGFR 항체는 세포독성 작용제와 접합되어 면역접합체를 산출할 수 있다 (참조: 예를 들면, EP659,439A2, Merck Patent GmbH). EGFR 길항제는 소형 분자 예컨대 US 특허

번호: 5,616,582, 5,457,105, 5,475,001, 5,654,307, 5,679,683, 6,084,095, 6,265,410, 6,455,534, 6,521,620, 6,596,726, 6,713,484, 5,770,599, 6,140,332, 5,866,572, 6,399,602, 6,344,459, 6,602,863, 6,391,874, 6,344,455, 5,760,041, 6,002,008 및 5,747,498뿐만 아니라 하기의 PCT 공보: WO98/14451, WO98/50038, WO99/09016 및 WO99/24037에서 설명된 화합물을 포함한다. 특정 소형 분자 EGFR 길항제는 OSI-774 (CP-358774, 예를로티닙, TARCEVA® Genentech/OSI Pharmaceuticals); PD 183805 (CI 1033, 2-프로펜아미드, N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-[3-(4-모르폴리닐)프로폭시]-6-퀴나졸리닐]-, 중염산염, Pfizer Inc.); ZD1839, 제피티닙 (IRESSA®) 4-(3'-클로로-4'-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-(3-모르폴리노프로폭시) 퀴나졸린, AstraZeneca); ZM 105180 ((6-아미노-4-(3-메틸페닐-아미노)-퀴나졸린, Zeneca); BIBX-1382 (N8-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-N2-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,8-디아민, Boehringer Ingelheim); PKI-166 ((R)-4-[4-[(1-페닐에틸)아미노]-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-페놀); (R)-6-(4-히드록시페닐)-4-[(1-페닐에틸)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘); CL-387785 (N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-6-퀴나졸리닐]-2-부티라미드); EKB-569 (N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐]-4-(디메틸아미노)-2-부텐아미드 (Wyeth); AG1478 (Pfizer); AG1571 (SU 5271; Pfizer); 이중 EGFR/HER2 티로신 키나아제 저해제 예컨대 라파티닙 (TYKERB®, GSK572016 또는 N-[3-클로로-4-[(3-플루오로페닐)메톡시]페닐]-6[[[2-메틸술포닐)에틸]아미노]메틸]-2-푸라닐]-4-퀴나졸린아민)을 포함한다.

[0096] 화학요법제는 또한, 선행하는 단락에서 언급된 EGFR-표적화된 약물; 역형성 림프종 키나아제 (A1k) 저해제, 예컨대 AF-802 (CH-5424802 또는 알렉티닙으로서 또한 알려져 있음), ASP3026, X396, LDK378, AP26113, 크리조티닙 (XALKORI®) 및 세리티닙 (ZYKADIA®)을 비롯한, 인슐린 수용체 티로신 키나아제의 저해제; 소형 분자 HER2 티로신 키나아제 저해제 예컨대 Takeda로부터 가용한 TAK165; CP-724,714, ErbB2 수용체 티로신 키나아제의 경구 선택적 저해제 (Pfizer 및 OSI); EGFR에 우선적으로 결합하지만 HER2 및 EGFR-과다발현 세포 둘 모두를 저해하는 이중-HER 저해제 예컨대 EKB-569 (Wyeth로부터 가용); 라파티닙 (GSK572016; Glaxo-SmithKline으로부터 가용), 경구 HER2 및 EGFR 티로신 키나아제 저해제; PKI-166 (Novartis로부터 가용); 범-HER 저해제 예컨대 카네티니브 (CI-1033; Pharmacia); Raf-1 신호전달을 저해하는 Raf-1 저해제 예컨대 ISIS Pharmaceuticals로부터 가용한 안티센스 작용제 ISIS-5132; 비-HER 표적화된 TK 저해제 예컨대 이마티닙 메실레이트 (GLEEVEC®, Glaxo SmithKline으로부터 가용); 다중표적화된 티로신 키나아제 저해제 예컨대 수니티닙 (SUTENT®, Pfizer로부터 가용); VEGF 수용체 티로신 키나아제 저해제 예컨대 바탈라닙 (PTK787/ZK222584, Novartis/Schering AG로부터 가용); MAPK 세포의 조절된 키나아제 I 저해제 CI-1040 (Pharmacia로부터 가용); 퀴나졸린, 예컨대 PD 153035, 4-(3-클로로아닐리노) 퀴나졸린; 피리도피리미딘; 피리미도피리미딘; 피롤로피리미딘, 예컨대 CGP 59326, CGP 60261 및 CGP 62706; 피라졸로피리미딘, 4-(페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘; 쿠르쿠민 (디페롤로일 메탄, 4,5-비스 (4-플루오로아닐리노)프탈리미드); 니트로티오펜 모이어티를 내포하는 티르포스틴; PD-0183805 (Warner-Lambers); 안티센스 분자 (예를 들면, HER-인코딩 핵산에 결합하는 것들); 퀴놀살린 (US 특허 번호 5,804,396); 트리포스틴 (US 특허 번호 5,804,396); ZD6474 (Astra Zeneca); PTK-787 (Novartis/Schering AG); 범-HER 저해제 예컨대 CI-1033 (Pfizer); 아피니타 (ISIS 3521; Isis/Lilly); 이마티닙 메실레이트 (GLEEVEC®); PKI 166 (Novartis); GW2016 (Glaxo SmithKline); CI-1033 (Pfizer); EKB-569 (Wyeth); 세막시닙 (Pfizer); ZD6474 (AstraZeneca); PTK-787 (Novartis/Schering AG); INC-1C11 (Imclone), 라파마이신 (시클리무스, RAPAMUNE®); 또는 임의의 하기 특허 공보에서 설명된 바와 같은 것들: US 특허 번호 5,804,396; WO 1999/09016 (American Cyanamid); WO 1998/43960 (American Cyanamid); WO 1997/38983 (Warner Lambert); WO 1999/06378 (Warner Lambert); WO 1999/06396 (Warner Lambert); WO 1996/30347 (Pfizer, Inc); WO 1996/33978 (Zeneca); WO 1996/3397 (Zeneca) 및 WO 1996/33980 (Zeneca)을 비롯한 "티로신 키나아제 저해제"를 포함한다.

[0097] 화학요법제는 또한, 텍사메타손, 인터페론, 콜히친, 메토프린, 시클로스포린, 암포테리신, 메트로니다졸, 알렘 투주맙, 알리트레티노인, 알로푸리놀, 아미포스틴, 삼산화비소, 아스파라기나아제, BCG 라이브, 베바쿠지맙, 백사로텐, 클라드리빈, 클로파라빈, 다베포에틴 알파, 데닐류킨, 텍스라족세인, 에포에틴 알파, 엘로티닙, 필그라스티ם, 히스트렐린 아세트산염, 이브리투모맙, 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 레날리도미드, 레바미솔, 메스나, 메톡살렌, 난드롤론, 벨라라빈, 노페투모맙, 오프렐베킨, 팔라페르민, 파미드로네이트, 페가데마제, 페가스파르가제, 페그필그라스티ם, 페메트렉시드 이나트륨, 플리카마이신, 포르피머 나트륨, 퀴나크린, 라스부리카제, 사르그라모스틴, 테모졸로미드, VM-26, 6-TG, 토레미펜, 트레티노인, ATRA, 발루비신, 줄레드로네이트 및 줄레드론산, 그리고 이들의 제약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0098] 화학요법제는 또한, 히드로코르티손, 히드로코르티손 아세테이트, 코르티손 아세트산염, 텍소코르톨 피발레이트, 트리암시놀론 아세토니드, 트리암시놀론 알코올, 모메타손, 암시노니드, 부테소니드, 테소니드, 플

루오시노이드, 플루오시놀론 아세토니드, 베타메타손, 베타메타손 인산나트륨, 텍사메타손, 텍사메타손 인산나트륨, 플루오코르톨론, 히드로코르티손-17-부티르산염, 히드로코르티손-17-발레르산염, 아클로메타손 디프로피오네이트, 베타메타손 발레르산염, 베타메타손 디프로피오네이트, 프레드니카르베이트, 클로베타손-17-부티르산염, 클로베타손-17-프로피온산염, 플루오코르톨론 카프론산염, 플루오코르톨론 피발레이트 및 플루프레드니텐 아세트산염; 면역 선택적 항염증성 펩티드 (ImSAIDs) 예컨대 페닐알라닌-글루타민-글리신 (FEG) 및 이의 D-이성질체 형태 (feG) (IMULAN BioTherapeutics, LLC); 항류마티스 약물 예컨대 아자티오프린, 시클로스포린 (시클로스포린 A), D-페니실라민, 금염, 히드록시클로로퀸, 레플루노미드미노사이클린, 술폰살라진, 종양 괴사 인자 알파 (TNF α) 차단제 예컨대 에타네르셉트 (엔브렐), 인플릭시맵 (레미케이드), 아달리무맵 (휴미라), 세르톨리주맵 페골 (썬지아), 골리무맵 (심포니), 인터류킨 1 (IL-1) 차단제 예컨대 아나킨라 (키네레트), T 세포 동시 자극 차단제 예컨대 아바타셉트 (오렌시아), 인터류킨 6 (IL-6) 차단제 예컨대 토실리주맵 (ACTEMERA®); 인터류킨 13 (IL-13) 차단제 예컨대 레브리키주맵; 인터페론 알파 (IFN) 차단제 예컨대 톨탈리주맵; 베타 7 인테그린 차단제 예컨대 rhuMAb Beta7; IgE 경로 차단제 예컨대 항-M1 프라임; 분비된 동종삼합체성 LTa3 및 막 결합된 이중삼합체 LTa1/ β 2 차단제 예컨대 항-림프독소 알파 (LTa); 방사성동위원소 (예를 들면, At211, I131, I125, Y90, Re186, Re188, Sm153, Bi212, P32, Pb212 및 Lu의 방사성동위원소); 기타 치료 시험약 예컨대 티오플라틴, PS-341, 페닐부티레이트, ET-18-OCH₃, 또는 파르네실 전달효소 저해제 (L-739749, L-744832); 폴리페놀 예컨대 퀘르세틴, 레스베라트롤, 피세아타놀, 에피갈로카테킨 갈산염, 테아플라빈, 플라바놀, 프로시아니딘, 베툴린산 및 이의 유도체; 자가포식 저해제 예컨대 클로로퀸; 델타-9-테트라하이드로칸나비놀 (드로나비놀, MARINOL®); 베타-라파존; 라파콜; 콜키시네스; 베툴린산; 아세틸캄포테신, 스코폴렉틴 및 9-아미노캄포테신); 포도필로톡신; 테가푸르 (UFTORAL®); 백사로텐 (TARGRETIN®); 비스포스포네이트 예컨대 클로드로네이트 (예를 들면, BONEFOS® 또는 OSTAC®), 에티드로네이트 (DIDROCAL®), NE-58095, 졸레드론산/졸레드로네이트 (ZOMETA®), 알렌드로네이트 (FOSAMAX®), 파미드로네이트 (AREDIA®), 킬루드로네이트 (SKELID®), 또는 리세드로네이트 (ACTONEL®); 및 표피 성장 인자 수용체 (EGF-R); 백신 예컨대 THERATOPE® 백신; 페리포신, COX-2 저해제 (예를 들면, 셀레코시브 또는 에토리코시브), 프로테오솜 저해제 (예를 들면, PS341); CCI-779; 티피파르닙 (R11577); 오라페닙, ABT510; Bcl-2 저해제 예컨대 오블리메르센 나트륨 (GENASENSE®); 픽산트론; 파르네실 전달효소 저해제 예컨대 로나파르닙 (SCH 6636, SARASARTM); 그리고 전술한 것들 중 어느 것의 제약학적으로 허용되는 염, 산 또는 유도체; 뿐만 아니라 상기 중에서 2가지 또는 그 이상의 조합 예컨대 시클로포스포미드, 독소루비신, 빈크리스틴 및 프레드니솔론의 병용 요법에 대한 약어인 CHOP; 및 5-FU와 류코보린과 조합된 옥살리플라틴 (ELOXATIN™)을 이용한 치료 섭생에 대한 약어인 FOLFOX를 포함한다.

[0099] 화학요법제는 또한, 진통, 해열 및 항염증 효과를 갖는 비스테로이드성 항염증성 약물을 포함한다. NSAIDs는 효소 시클로옥시게나아제의 비선택적 저해제를 포함한다. NSAIDs의 특정한 실례는 아스피린, 프로피온산 유도체 예컨대 이부프로펜, 페노프로펜, 케토프로펜, 플루로비프로펜, 옥사프로진 및 나프록센, 아세트산 유도체 예컨대 인도메타신, 술린달, 에토돌락, 디클로페낙, 에놀산 유도체 예컨대 피록시캄, 멜록시캄, 테녹시캄, 드록시캄, 로르녹시캄 및 이속시캄, 페남산 유도체 예컨대 메페남산, 메클로페남산, 플루페나믹산, 톨페나믹산, 그리고 COX-2 저해제 예컨대 셀레코시브, 에토리코시브, 루미라코시브, 파레코시브, 로페코시브, 로페코시브 및 발데코시브를 포함한다. NSAIDs는 질환 예컨대 류마티스성 관절염, 골관절염, 염증성 관절병증, 강직성 척추염, 건선성 관절염, 라이트 증후군, 급성 통풍, 월경관란증, 전이성 뼈 통증, 두통 및 편두통, 수술후 통증, 염증 및 조직 손상에 기인한 경등도 내지 중등도 통증, 열병, 일레우스, 그리고 신장 산통의 증후 경감을 위해 처방될 수 있다.

[0100] 화합물, 예를 들면, 항-TIGIT 길항제 항체, 항-CD20 항체, 또는 항-CD38 항체, 또는 이들의 조성물 (예를 들면, 제약학적 조성물)의 "효과량"은 적어도, 원하는 치료적 결과, 예컨대 특정 질환 또는 장애 (예를 들면, 암, 예를 들면, 혈액암, 예를 들면, 골수종 (예를 들면, MM, 예를 들면, 재발성 또는 불응성 MM) 또는 림프종 (예를 들면, NHL, 예를 들면, 재발성 또는 불응성 DLBCL 또는 재발성 또는 불응성 FL)의 전체 생존 또는 진행 없는 생존에서 계측가능한 증가를 달성하는 데 필요한 최소량이다. 본원에서 효과량은 환자의 질환 상태, 연령, 성별 및 체중, 그리고 개체에서 원하는 반응을 이끌어 내는 항체의 능력과 같은 인자에 따라서 변할 수 있다. 효과량은 또한, 치료의 임의의 독성 또는 유해한 효과보다 치료적으로 유익한 효과가 우위에 있는 것이다. 방지적 용도의 경우에, 유익한 또는 원하는 결과는 질환의 생화학적, 조직학적 및/또는 행태적 증상, 이의 합병증, 그리고 질환의 발달 동안 나타나는 중간 병리학적 표현형을 비롯하여, 질환 위험의 제거 또는 감소, 질환의 중증도 축소, 또는 질환의 개시 지연과 같은 결과를 포함한다. 치료적 용도의 경우에, 유익한 또는 원하는 결과는 질환으로부터 발생하는 한 가지 또는 그 이상의 증상의 감소 (예를 들면, 암-관련된 통증에서 감소 또는 지연, 질환을 앓는 개체의 삶의 질 증가, 질환을 치료하는 데 필요한 다른 약제의 용량 감소, 예컨대 표적화를 통한 다른

약제의 효과 증강, 질환의 진행 지연 (예를 들면, 진행 없는 생존); 명백한 임상적 진행 (예를 들면, 암-관련된 통증 진행, Eastern Cooperative Group Oncology Group (ECOG) 수행 상태 (PS) (예를 들면, 질환이 환자의 일상 생활 능력에 영향을 주는 방식)에서 악화)의 지연 및/또는 그 다음 전신 항암 요법의 개시) 및/또는 생존 연장과 같은 임상적 결과를 포함한다. 암 또는 종양의 경우에, 약물의 효과량은 암 세포의 숫자를 감소시키는; 종양 크기를 감소시키는; 주변 장기 내로 암 세포 침윤을 저해하는 (다시 말하면, 얼마간 늦추거나 또는 바람직하게는 중지시키는); 종양 전이를 저해하는 (다시 말하면, 얼마간 늦추고, 바람직하게는 중지시키는); 종양 성장을 얼마간 저해하는; 및/또는 이러한 장애와 연관된 증상 중에서 한 가지 또는 그 이상을 얼마간 완화하는 데 효과를 가질 수 있다. 효과량은 1회 또는 그 이상의 투여에서 투여될 수 있다. 본원 발명을 위해, 약물, 화합물 또는 제약학적 조성물의 효과량은 예방적 또는 치료적 처치를 직접적으로 또는 간접적으로 달성하는 데 충분한 양이다. 임상적 맥락에서 이해되는 바와 같이, 약물, 화합물 또는 제약학적 조성물의 효과량은 다른 약물, 화합물 또는 제약학적 조성물과 함께 달성되거나 또는 달성되지 않을 수 있다. 따라서, "효과량"은 한 가지 또는 그 이상의 치료적 작용제를 투여하는 맥락에서 고려될 수 있고, 그리고 단일 작용제는 한 가지 또는 그 이상의 다른 작용제와 함께, 바람직한 결과가 달성될 수 있거나 또는 달성되면, 효과량으로 제공된 것으로 고려될 수 있다.

[0101] "면역원성"은 면역 반응을 유발하는 특정 물질의 능력을 지칭한다. 종양은 면역원성이고, 그리고 종양 면역원성을 증강하는 것은 면역 반응에 의한 종양 세포의 제거를 보조한다. 종양 면역원성을 증강하는 것의 실례는 TIGIT 및/또는 항-CD20 또는 항-CD38 항체 (예를 들면, 항-TIGIT 길항제 항체 및/또는 항-CD20 항체 또는 항-CD38 항체)를 이용한 치료를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0102] "개체 반응" 또는 "반응"은 (1) 속도의 늦춤 및 완전한 중지를 비롯하여, 질환 진행 (예를 들면, 암, 예를 들면, 혈액암, 예를 들면, 골수종 (예를 들면, MM, 예를 들면, 재발성 또는 불응성 MM) 또는 림프종 (예를 들면, NHL, 예를 들면, 재발성 또는 불응성 DLBCL 또는 재발성 또는 불응성 FL)의 진행)의 얼마간 저해; (2) 종양 크기에서 감소; (3) 인접한 주변 장기 및/또는 조직 내로 암 세포 침윤의 저해 (다시 말하면, 감소, 속도 늦춤 또는 완전한 중단); (4) 전이의 저해 (다시 말하면, 감소, 속도 늦춤 또는 완전한 중단); (5) 질환 또는 장애 (예를 들면, 암, 예를 들면, 혈액암, 예를 들면, 골수종 (예를 들면, MM, 예를 들면, 재발성 또는 불응성 MM) 또는 림프종 (예를 들면, NHL, 예를 들면, 재발성 또는 불응성 DLBCL 또는 재발성 또는 불응성 FL))와 연관된 한 가지 또는 그 이상의 증상의 얼마간 경감; (6) 전체 생존 및 진행 없는 생존을 비롯한, 생존의 길이에서 증가 또는 연장; 및/또는 (9) 치료 이후에 소정의 시점에서 감소된 사망을 제한 없이 포함하는, 개체에 대한 유익성을 표시하는 임의의 종결점을 이용하여 사정될 수 있다.

[0103] "객관적인 반응"은 완전 반응 (CR) 또는 부분적인 반응 (PR)을 비롯한, 측정가능한 반응을 지칭한다. 일부 양상에서, "객관적 반응률 (ORR)"은 완전 반응 (CR) 비율 및 부분적인 반응 (PR) 비율의 합계를 지칭한다. MM의 경우에, ORR은 본원에서 전체적으로 참조로서 편입되는 Durie et al. *Leukemia*. 20(9):1467-73 (2006), Durie et al. *Leukemia*. 29:2416-7 (2015) 및 Kumar et al. *Lancet Oncol.* 17:e328-46 (2016)에서 개시된 바와 같이, 국제 골수종 실행 그룹 균일 반응 (IMWG) 기준에 의해 규정된 바와 같은, 엄격한 완전 반응 (sCR), 완전 반응 (CR), 매우 우수한 부분적인 반응 (VGPR), 또는 부분적인 반응 (PR) (참조: 예를 들면, 아래의 표 2)의 최고 전체 반응을 갖는 환자의 비율로서 규정될 수 있다. NHL의 경우에, ORR은 본원에서 전체적으로 참조로서 편입되는 Cheson et al. *J. Clin. Oncol.* 32(27):3059-3067 (2014)에서 설명된 바와 같이, 악성 림프종에 대한 Lugano 반응 기준 (루가노) 분류 (참조: 예를 들면, 아래의 표 4)에 따라서, ≥ 4 주 이격된 2번의 연속적 경우에서 CR 또는 PR을 갖는 환자의 비율로서 규정될 수 있다.

[0104] 본원에서 이용된 바와 같이, "객관적인 반응의 지속 기간" (DOR)은 문서화된 객관적인 반응의 첫 번째 발생으로부터 질환 진행 (예를 들면, MM의 경우 IMWG 기준 (참조: 예를 들면, 아래의 표 2 및 3)에 따라서 또는 NHL의 경우 루가노 분류 (참조: 예를 들면, 아래의 표 4)에 따라서), 또는 치료제의 최종 투약의 30 일 이내에 관련 없는 원인으로 인한 사망 (어느 쪽이든 먼저 발생하는 것)까지의 시간으로서 규정된다.

[0105] 본원에서 이용된 바와 같이, "생존"은 환자가 여전히 살아있다는 것을 지칭하고, 그리고 전체 생존뿐만 아니라 진행 없는 생존을 포함한다.

[0106] 본원에서 이용된 바와 같이, "전체 생존" (OS)은 특정 지속 기간, 예를 들면, 진단 또는 치료의 시점으로부터 1년 또는 5년 후 살아있는, 군에서 개체의 백분율을 지칭한다. 일부 양상에서, OS는 등록으로부터 관련 없는 원인으로 인한 사망까지의 시간으로서 규정될 수 있다.

[0107] 본원에서 이용된 바와 같이, "진행 없는 생존" (PFS)은 치료되는 질환 (예를 들면, 암, 예를 들면, 혈액암, 예

를 들면, 골수종 (예를 들면, MM, 예를 들면, 재발성 또는 불응성 MM) 또는 림프종 (예를 들면, NHL, 예를 들면, 재발성 또는 불응성 DLBCL 또는 재발성 또는 불응성 FL))이 악화되지 않는, 다시 말하면, 진행하지 않는 (예를 들면, MM의 경우 IMWG 기준 (참조: 예를 들면, 아래의 표 2 및 3)에 따라서 또는 NHL의 경우 루가노 분류 (참조: 예를 들면, 아래의 표 4)에 따라서), 치료 동안 및 치료 이후의 기간을 지칭한다. 진행 없는 생존은 환자가 완전 반응 또는 부분적인 반응을 경험한 시간의 양뿐만 아니라 환자가 안정적 질환을 경험한 시간의 양을 포함할 수 있다. 당업자가 인지하는 바와 같이, 만약 환자가 유사한 상황에 처한 환자의 대조군의 평균 또는 중앙 진행 없는 생존 기간과 비교하여, 질환이 진행하지 않는 더 긴 기간을 경험하면, 환자의 진행 없는 생존은 향상되거나 또는 증강된다.

[0108] 본원에서 이용된 바와 같이, "완전 반응" 또는 "CR"은 암의 모든 징후의 소멸 (예를 들면, 표적 병변의 소멸)을 지칭한다. 이것은 암이 치유되었다는 것을 반드시 의미하는 것은 아니다. MM의 경우에, CR은 IMWG 기준 (예를 들면 아래의 표 2에서 설명된 바와 같은)에 따라서 더욱 규정된다. NHL의 경우에, CR은 루가노 분류 (예를 들면 아래의 표 4에서 설명된 바와 같은)에 따라서 더욱 규정된다.

[0109] 본원에서 이용된 바와 같이, "엄격한 완전 반응" 또는 "sCR"은 IMWG 기준 (예를 들면 아래의 표 2에서 설명된 바와 같은)에 의해 규정된 바와 같은 완전 반응 플러스 정상적인 유리 경쇄 (FLC) 비율 및 면역조직화학에 의한 골수에서 클론 세포의 부재 (≥ 100 개의 혈장 세포를 계수한 후, 카파 및 람다 환자에 대해, 각각 $\leq 4:1$ 또는 $\geq 1:2$ 의 카파/람다 비율)를 지칭한다.

[0110] 본원에서 이용된 바와 같이, "부분적인 반응" 또는 "PR"은 치료에 응하여, 체내에서 하나 또는 그 이상의 병변 또는 종양의 크기에서, 또는 암의 정도에서 감소를 지칭한다. MM에 대하여, PR은 혈청 M-단백질의 적어도 50% 감소 및 24 시간 소변 M-단백질에서 적어도 90% 감소를 지칭하거나 또는 200 mg/24 시 이하의 수준을 지칭한다. MM의 경우에, PR은 IMWG 기준 (예를 들면 아래의 표 2에서 설명된 바와 같은)에 따라서 더욱 규정된다. NHL에 대하여, 부분적인 반응은 6개까지의 표적 계측가능한 결절 및 외부결절성 부위의 복수의 병변 (SPD)에 대한 수직 직경의 결과물의 합계에서 적어도 50% 감소; 기준선과 비교하여 감소된 흡수 및 림프절과 림프절의 부위의 잔류 종괴와 함께 4 또는 5의 점수; 정상을 뛰어넘어 길이에서 적어도 50%의 비장 확대 퇴행; 정상보다 높은, 그러나 기준선과 비교하여 감소된 골수의 잔여 흡수; 부재하거나, 정상적이거나, 또는 퇴행된 (다시 말하면, 증가하지 않은) 비-계측된 병변; 및/또는 새로운 병변의 부재를 지칭한다. NHL의 경우에, PR은 루가노 분류 (예를 들면 아래의 표 4에서 설명된 바와 같은)에 따라서 더욱 규정된다.

[0111] 본원에서 이용된 바와 같이, "매우 우수한 부분적인 반응" 또는 "VGPR"은 면역고정에 의해 검출가능하지만, 전 기이동에서는 검출가능하지 않은 혈청 및 소변 M-단백질; 또는 IMGW 기준 (참조: 예를 들면, 아래의 표 2)에 의해 규정된 바와 같이, 혈청 M-단백질에서 $\geq 90\%$ 감소 플러스 < 100 mg/24 시의 소변 M-단백질 수준을 지칭한다.

[0112] 본원에서 이용된 바와 같이, "최소 반응" 또는 "MR"은 IMGW 기준 (참조: 예를 들면, 아래의 표 3)에 따라서 규정되고, 그리고 혈청 M-단백질의 $\geq 25\%$ 그러나 $\leq 49\%$ 감소 및 24 시간 소변 M-단백질에서 50%-89% 감소, 그리고 부가적으로, 기준선에서 존재하면, 연조직 형질세포종의 크기 (SPD)^c에서 25%-49% 감소를 지칭한다.

[0113] 본원에서 이용된 바와 같이, "안정적 질환" 또는 "SD"는 PR의 자격이 있을 만큼 충분한 표적 병변의 위축 및/또는 체내에서 암의 정도에서 감소를 지칭하지도 않고, PD의 자격이 있을 만큼 충분한 증가를 지칭하지도 않는다. MM의 경우에, SD는 만약 그렇지 않으면, IMWG 기준에 따라서 규정된 바와 같은 (예를 들면 아래의 표 2 및 3에서 설명된 바와 같은) MR, CR, VGPR, PR, 또는 PD에 대한 기준에 부합하지 않는 반응을 지칭한다. NHL에 대하여 SD는 (a) 진행성 질환에 대한 기준에 부합하지 않으면서, 6개까지의 우세한, 계측가능한 결절 및 외부결절성 부위의 SPD에서 기준선으로부터 50% 이하의 감소, (b) 표적 결절/결절성 종괴 및/또는 외부결절성 병변에서 치료의 중간 또는 종결에서 기준선으로부터 플루오로데옥시글루코오스 (FDG) 흡수에서 유의미한 변화 없이 4 또는 5의 점수, (c) 골수에 대한 기준선으로부터 변화 없음, (d) 비-계측된 병변에서 또는 장기 확대에 대하여 진행과 일치하는 증가의 부재 및/또는 (e) 새로운 병변의 형성의 부재를 지칭한다. NHL의 경우에, SD는 루가노 분류 (예를 들면 아래의 표 4에서 설명된 바와 같은)에 따라서 더욱 규정된다.

[0114] 본원에서 이용된 바와 같이, "진행성 질환" 또는 "PD"는 치료에 응하여, 체내에서 하나 또는 그 이상의 병변 또는 종양의 크기에서, 또는 암의 정도에서 증가를 지칭한다. MM에 대하여, PD는 (a) 혈청 M-단백질, (b) 소변 M-단백질, (c) 관련된 및 관련이 없는 FLC 수준 사이에 차이, (d) 기준선 상태와 상관없이 골수 형질 세포 백분율, (e) 새로운 병변(들)의 출현, 또는 (f) 순환 혈장 세포에서 적어도 50% 증가 중 적어도 한 가지에서 가장 낮은 반응 값으로부터 적어도 25%의 증가를 지칭한다. MM의 경우에, PD는 IMWG 기준 (예를 들면 아래의 표 3

에서 설명된 바와 같은)에 따라서 더욱 규정된다. NHL의 경우에, PD는 (a) 병변의 최장 횡경 (LDi) 및 수직 직경 (PPD) 진행의 교차 결과물, (b) 개별 표적 결절/결절성 종괴 또는 외부결절성 병변의 이상, (c) 기준선으로부터 흡수의 강도에서 증가와 함께 4 또는 5의 점수, (d) 새로운 FDG-결합활성 병변, (e) 새로운 또는 재발성 비장비대, (f) 이전부터 존재하는 비-계측된 병변의 새로운 또는 명백한 진행, (g) 이전에 해결된 병변의 재성장, (h) 새로운 결절, 외부결절성 부위, 또는 림프종에 기인한 임의의 크기의 사정가능한 질환 (예를 들면, 림프종과 일치하는 새로운 FDG-결합활성 병변), 그리고 (i) 새로운 또는 재발성 FDG 결합활성-병변 또는 골수의 새로운 또는 재발성 침범 중에서 한 가지 또는 그 이상을 지칭한다. NHL의 경우에, PD는 루가노 분류 (예를 들면 아래의 표 4에서 설명된 바와 같은)에 따라서 더욱 규정된다.

[0115] 본원에서 이용된 바와 같이, "임상적 재발"은 근원적인 클론 형질 세포 증식성 장애에 관련된 증가하는 질환 및/또는 종말 기관 기능장애의 직접적인 표시를 지칭한다. MM의 경우에, 임상적 재발은 IMWG 기준 (참조: 예를 들면, 아래의 표 3)에 따라서 규정되고, 그리고 (a) 새로운 연조직 형질세포종 또는 뼈 병변의 발달, (b) 계측가능한 병변의 교차 직경의 결과물의 합계에 의해 연속으로 계측될 때 50% (및 ≥ 1 cm) 증가로서 규정된, 기존의 형질세포종 또는 뼈 병변의 크기에서 명확한 증가, (c) > 11 mg/dL (2.65 mmol/L)의 고칼슘혈증, (d) 요법 또는 다른 비-골수종 관련된 질환과 무관한 해모글로빈에서 ≥ 2 g/dL (1.25 mmol/L)의 감소, (e) 요법의 시작으로부터 및 골수종에 기인한 혈청 크레아티닌에서 2 mg/dL 또는 그 이상 (177 μ mol/L 또는 그 이상)의 상승 및/또는 (f) 혈청 파라단백질에 관련된 과다점도 중에서 한 가지 또는 그 이상을 포함한다.

[0116] 본원에서 이용된 바와 같이, 장애 또는 질환의 "진행 지연"은 질환 또는 장애 (예를 들면, 암, 예를 들면, 혈액암, 예를 들면, 골수종 (예를 들면, MM, 예를 들면, 재발성 또는 불응성 MM) 또는 림프종 (예를 들면, NHL, 예를 들면, 재발성 또는 불응성 DLBCL 또는 재발성 또는 불응성 FL))의 발달을 미루고, 방해하고, 늦추고, 지연시키고, 안정시키고 및/또는 연기시키는 것을 의미한다. 이러한 지연은 치료되는 질환 및/또는 개체의 이력에 따라서 시간 길이가 변할 수 있다. 당업자에게 명백한 바와 같이, 충분한 또는 유의미한 지연은 개체에서 질환이 발달하지 않는다는 점에서, 실제로 예방을 포괄할 수 있다. 예를 들면, 후기 단계 암에서, 중추신경계 (CNS) 전이의 발달이 지연될 수 있다.

[0117] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "암 재발을 감소시키거나 또는 저해하는"은 종양 또는 암 재발, 또는 종양 또는 암 진행을 감소시키거나 또는 저해하는 것을 의미한다.

[0118] "감소시키거나 또는 저해한다"는 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 그 이상의 전 반적인 감소를 유발하는 능력인 것으로 의미된다. 감소시키거나 또는 저해한다는 치료되는 장애 (예를 들면, 암, 예를 들면, 혈액암, 예를 들면, 골수종 (예를 들면, MM, 예를 들면, 재발성 또는 불응성 MM) 또는 림프종 (예를 들면, NHL, 예를 들면, 재발성 또는 불응성 DLBCL 또는 재발성 또는 불응성 FL))의 증상, 전이의 존재 또는 크기, 또는 일차 종양의 크기를 지칭할 수 있다.

[0119] "생존을 연장하는"은 치료되지 않은 환자에 비하여 (예를 들면, 약제로 치료되지 않은 환자에 비하여), 또는 바이오마커를 지정된 수준에서 발현하지 않는 환자에 비하여 및/또는 승인된 항암제로 치료된 환자에 비하여, 치료된 환자에서 전체 또는 진행 없는 생존을 증가시키는 것으로 의미된다. 객관적인 반응은 엄격한 완전 반응 (sCR), 완전 반응 (CR), 매우 우수한 부분적인 반응 (VGPR), 부분적인 반응 (PR), 그리고 최소 반응 (MR)을 비롯한, 계측가능한 반응을 지칭한다.

[0120] 본원에서 용어 "검출하는" 및 "검출"은 표적 분자의 정성적 및 정량적 계측 둘 모두를 포함하도록 가장 넓은 의미에서 이용된다. 검출하는 것은 표본 내에서 표적 분자의 존재를 단순히 확인하는 것뿐만 아니라 표적 분자가 표본 내에 검출가능한 수준으로 존재하는 지를 결정하는 단계를 포함한다. 검출하는 것은 직접적 또는 간접적일 수 있다.

[0121] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "바이오마커"는 표본에서 검출될 수 있는 지표, 예를 들면, 예측적, 진단적 및/또는 예후적 지표를 지칭한다. 바이오마커는 일정한, 분자적, 병리학적, 조직학적 및/또는 임상적 특질에 의해 특징화되는, 질환 또는 장애 (예를 들면, 암, 예를 들면, 혈액암, 예를 들면, 골수종 (예를 들면, MM, 예를 들면, 재발성 또는 불응성 MM) 또는 림프종 (예를 들면, NHL, 예를 들면, 재발성 또는 불응성 DLBCL 또는 재발성 또는 불응성 FL))의 특정 아형의 지표로서 역할을 할 수 있다. 일부 양상에서, 바이오마커는 유전자이다. 바이오마커는 폴리펩티드, 폴리뉴클레오티드 (예를 들면, DNA 및/또는 RNA), 폴리뉴클레오티드 사본수 변경 (예를 들면, DNA 사본수), 폴리펩티드와 폴리뉴클레오티드 변형 (예를 들면, 번역후 변형), 탄수화물 및/또는 당지질-기초된 분자 마커를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

- [0122] 용어 "항체"는 단일클론 항체 (면역글로불린 Fc 영역을 갖는 전장 항체 포함), 폴리클로날 특이성을 갖는 항체 조성물, 다중특이적 항체 (예를 들면, 이중특이적 항체), 디아바디, 그리고 단일 사슬 분자뿐만 아니라 항원 결합 단편, 예컨대 Fab, F(ab')₂ 및 Fv를 비롯한 항체 단편을 포함한다. 용어 "면역글로불린" (Ig)은 본원에서 "항체"와 교체가능하게 이용된다.
- [0123] 기본 4-사슬 항체 단위는 2개의 동일한 가벼운 (L) 사슬 및 2개의 동일한 무거운 (H) 사슬로 구성된 이중사슬체 성 당단백질이다. IgM 항체는 J 사슬로 불리는 추가 폴리펩티드와 함께 5개의 기본 헤테로사슬체 단위로 구성되고 10개의 항원 결합 부위를 내포하고, 반면 IgA 항체는 중합하여 J 사슬과 조합으로 다량 기체조립을 형성할 수 있는 2-5개의 기본 4-사슬 단위를 포함한다. IgG의 경우에, 4-사슬 단위는 일반적으로, 약 150,000 달톤이다. 각 L 사슬은 하나의 공유 이황화 결합에 의해 H 사슬에 연결되고, 반면 2개의 H 사슬은 H 사슬 아이소타입에 따라, 하나 또는 그 이상의 이황화 결합에 의해 서로 연결된다. 각 H와 L 사슬은 또한, 규칙적으로 이격된 사슬내 이황화 다리를 갖는다. 각 H 사슬은 N 말단에서, 가변 도메인 (V_H), 그 이후에 α와 γ 사슬 각각에 대해 3개의 불변 도메인 (C_H) 및 μ와 ε 아이소타입에 대해 4개의 C_H 도메인을 갖는다. 각 L 사슬은 N 말단에서, 가변 도메인 (V_L), 그 이후에 이의 다른 단부에서 불변 도메인을 갖는다. V_L은 V_H에 맞추어 정렬되고, 그리고 C_L은 중쇄의 첫 번째 불변 도메인 (C_{H1})에 맞추어 정렬된다. 특정 아미노산 잔기는 경쇄와 중쇄 가변 도메인 사이에 인터페이스를 형성하는 것으로 생각된다. V_H와 V_L의 대합은 단일 항원 결합 부위를 함께 형성한다. 항체의 상이한 부류의 구조와 성질에 대해, 예를 들면 *Basic and Clinical Immunology*, 8th Edition, Daniel P. Sties, Abba I. Terr and Tristram G. Parslow (eds), Appleton & Lange, Norwalk, CT, 1994, page 71 및 Chapter 6을 참조한다. 임의의 척추동물 종으로부터 L 사슬은 그들의 불변 도메인의 아미노산 서열에 근거하여, 카파와 람다로 불리는 2가지 명확하게 상이한 유형 중에서 한 가지에 배정될 수 있다. 중쇄의 불변 도메인 (C_H)의 아미노산 서열에 따라서, 면역글로불린은 상이한 부류 또는 아이소타입에 배정될 수 있다. 5가지 부류의 면역글로불린이 있다: 각각, α, δ, ε, γ 및 μ로서 지정된 중쇄를 갖는 IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM. γ와 α 부류는 CH 서열과 기능에서 상대적으로 작은 차이에 근거하여 하위부류로 더욱 나뉜다, 예를 들면, 인간은 하기의 하위부류를 발현한다: IgG1, IgG2A, IgG2B, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2.
- [0124] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "초가변 영역" 또는 "HVR"은 서열에서 초가변성인 항체 가변 도메인의 각 영역 ("상보성 결정 영역" 또는 "CDRs")을 지칭한다. 일반적으로, 항체는 6개 CDRs를 포함한다: V_H에서 3개 (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3), 그리고 V_L에서 3개 (CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3). 본원에서 예시적인 CDRs는 하기를 포함한다:
- [0125] (a) 아미노산 잔기 26-32 (L1), 50-52 (L2), 91-96 (L3), 26-32 (H1), 53-55 (H2), 그리고 96-101 (H3)에서 발생하는 CDRs (Chothia and Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917, 1987);
- [0126] (b) 아미노산 잔기 24-34 (L1), 50-56 (L2), 89-97 (L3), 31-35b (H1), 50-65 (H2), 그리고 95-102 (H3)에서 발생하는 CDRs (Kabat et al. *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)); 그리고
- [0127] (c) 아미노산 잔기 27c-36 (L1), 46-55 (L2), 89-96 (L3), 30-35b (H1), 47-58 (H2), 그리고 93-101 (H3)에서 발생하는 항원 접촉 (MacCallum et al. *J. Mol. Biol.* 262: 732-745, 1996).
- [0128] 별도로 표시되지 않으면, HVR 잔기 및 가변 도메인에서 다른 잔기 (예를 들면, FR 잔기)는 본원에서 Kabat et al., 위와 같음에 따라서 넘버링된다.
- [0129] 표현 "Kabat에서처럼 가변적-도메인 잔기-넘버링" 또는 "Kabat에서처럼 아미노산-위치 넘버링" 및 이들의 변이는 Kabat et al., 위와 같음에서 항체의 편집의 중쇄 가변 도메인 또는 경쇄 가변 도메인에 이용된 넘버링 시스템을 지칭한다. 이러한 넘버링 시스템을 이용하여, 실제 선형 아미노산 서열은 가변 도메인의 FR 또는 HVR의 단축, 또는 이것 내로 삽입에 상응하는 더 적은 또는 추가 아미노산을 내포할 수 있다. 예를 들면, 중쇄 가변 도메인은 H2의 잔기 52 뒤에 단일 아미노산 삽입물 (Kabat에 따라 잔기 52a), 그리고 중쇄 FR 잔기 82 뒤에 삽입된 잔기 (예를 들면, Kabat에 따라 잔기 82a, 82b 및 82c 등)를 포함할 수 있다. 잔기의 Kabat 넘버링은 항체의 서열 및 "표준" Kabat 넘버링된 서열의 상동성의 영역에서 정렬에 의해 소정의 항체에 대해 결정될 수 있다.
- [0130] 용어 "가변"은 가변 도메인의 일정한 분절이 항체 사이에서 서열에서 광범위하게 다르다는 사실을 지칭한다. V 도메인은 항원 결합을 매개하고, 그리고 특정 항원에 대한 특정 항체의 특이성을 규정한다. 하지만, 가변성은 가변 도메인의 전체 스펠에 걸쳐 균등하게 분포되지 않는다. 그 대신에, 이것은 경쇄와 중쇄 가변 도메인 둘 모

두에서 초가변 영역 (HVR)으로 불리는 3개의 분절에서 농축된다. 가변 도메인의 더욱 고도로 보존된 부분은 프레임워크 영역 (FR)으로 불린다. 선천적 중쇄와 경쇄의 가변 도메인은 각각, 3개의 HVR에 의해 연결된, 베타-시트 입체형상을 주로 채택하는 4개의 FR 영역을 포함하고, 이들은 루프 연결을 형성하고, 그리고 일부 경우에, 베타-시트 구조의 일부를 형성한다. 각 사슬에서 HVR은 FR 영역에 의해 매우 근접하여 묶여지고, 그리고 다른 사슬로부터 HVR과 함께, 항체의 항원 결합 부위의 형성에 기여한다 (Kabat *et al.*, *Sequences of Immunological Interest*, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, MD (1991)을 참조한다). 불변 도메인은 항체를 항원에 결합시키는 데 직접적으로 관련되지 않지만, 다양한 작동체 기능, 예컨대 항체 의존성 세포 독성에서 항체의 참여를 나타낸다.

[0131] 항체의 "가변 영역" 또는 "가변 도메인"은 항체의 중쇄 또는 경쇄의 아미노 말단 도메인을 지칭한다. 중쇄와 경쇄의 가변 도메인은 각각, "VH" 및 "VL"로서 지칭될 수 있다. 이들 도메인은 일반적으로, 항체의 최대 가변적 부분 (동일한 부류의 다른 항체에 비하여)이고 항원 결합 부위를 내포한다.

[0132] "프레임워크" 또는 "FR"은 초가변 영역 (HVR) 잔기 이외의 가변 도메인 잔기를 지칭한다. 가변 도메인의 FR은 일반적으로 4개의 FR 도메인: FR1, FR2, FR3 및 FR4로 구성된다. 따라서, HVR과 FR 서열은 일반적으로 VH (또는 VL)에서 하기의 순서로 나타난다: FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4.

[0133] 용어 "전장 항체", "무손상 항체" 및 "전체 항체"는 항체 단편과는 대조적으로, 실제로 무손상 형태에서 항체를 지칭하기 위해 교체가능하게 이용된다. 구체적으로, 전체 항체는 Fc 영역을 포함하는 중쇄와 경쇄를 갖는 것들을 포함한다. 불변 도메인은 선천적 서열 불변 도메인 (예를 들면, 인간 선천적 서열 불변 도메인) 또는 이들의 아미노산 서열 변이체일 수 있다. 일부 경우에, 무손상 항체는 하나 또는 그 이상의 작동체 기능을 가질 수 있다.

[0134] "항체 단편"은 무손상 항체의 부분, 바람직하게는 무손상 항체의 항원 결합 및/또는 가변 영역을 포함한다. 항체 단편의 실례는 Fab, Fab', F(ab')₂ 및 Fv 단편; 디아바디; 선형 항체 (참조: U.S. 특허 번호 5,641,870, 실시에 2; Zapata *et al.*, *Protein Eng.* 8(10): 1057-1062 [1995]); 단일 사슬 항체 분자; 그리고 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함한다. 항체의 파파인 소화는 "Fab" 단편으로 불리는 2개의 동일한 항원 결합 단편, 그리고 쉽게 결정화하는 능력을 반영하는 명칭인 잔여 "Fc" 단편을 생산하였다. Fab 단편은 H 사슬의 가변 영역 도메인 (V_H), 그리고 중쇄의 첫 번째 불변 도메인 (C_H1)과 함께, 전체 L 사슬로 구성된다. 각 Fab 단편은 항원 결합에 대하여 일가이다, 다시 말하면, 이것은 단일 항원 결합 부위를 갖는다. 항체의 펩신 처리는 상이한 항원 결합 활성을 갖는 2개의 이황화 연결된 Fab 단편에 거의 상응하고 항원을 여전히 교차 연결할 수 있는 단일 큰 F(ab')₂ 단편을 산출한다. Fab' 단편은 항체 힌지 영역으로부터 하나 또는 그 이상의 시스테인을 포함하는 C_H1 도메인의 카르복시 말단에서 소수의 추가 잔기를 가짐으로써 Fab 단편과 상이하다. Fab'-SH는 본원에서, 불변 도메인의 시스테인 잔기(들)가 자유 티올 기를 보유하는 Fab'에 대한 명칭이다. F(ab')₂ 항체 단편은 Fab' 단편의 쌍으로서 최초 생산되었는데, 이들은 그들 사이에 힌지 시스테인을 갖는다. 항체 단편의 다른 화학적 연계 역시 알려져 있다.

[0135] Fc 단편은 이황화물에 의해 묶인 양쪽 H 사슬의 카르복시 말단 부분을 포함한다. 항체의 작동체 기능은 Fc 영역 내에 서열에 의해 결정되는데, 이러한 영역은 또한, 일정한 유형의 세포 상에서 발견되는 Fc 수용체 (FcR)에 의해 인식된다.

[0136] 본원 발명의 항체의 "기능적 단편"은 무손상 항체의 항원 결합 또는 가변 영역, 또는 변형된 FcR 결합 능력을 유지하거나 또는 갖는 항체의 Fc 영역을 일반적으로 포함하는 무손상 항체의 일부를 포함한다. 항체 단편의 실례는 선형 항체, 단일 사슬 항체 분자 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함한다.

[0137] "Fv"는 완전 항원-인식 및 -결합 부위를 내포하는 최소 항체 단편이다. 이러한 단편은 단단한, 비공유 연관에서 하나의 중쇄와 하나의 경쇄 가변 영역 도메인의 이합체로 구성된다. 이들 두 도메인의 접힘으로부터, 항원 결합을 위한 아미노산 잔기에 기여하고 항원 결합 특이성을 항체에 부여하는 6개의 초가변 루프 (H와 L 사슬 각각으로부터 3개의 루프)가 발산된다. 하지만, 심지어 단일 가변 도메인 (또는 항원에 특이적인 단지 3개의 HVR만을 포함하는 Fv의 절반)도 비록 전체 결합 부위보다 친화성이 낮긴 하지만, 항원을 인식하고 이에 결합하는 능력을 갖는다.

[0138] 또한 "sFv" 또는 "scFv"로서 약칭되는 "단일 사슬 Fv"는 단일 폴리펩티드 사슬 내로 연결된 V_H와 V_L 항체 도메인을 포함하는 항체 단편이다. 바람직하게는, sFv 폴리펩티드는 V_H와 V_L 도메인 사이에 폴리펩티드 링커를 더욱 포

합하는데, 이것은 sFv가 항원 결합을 위한 원하는 구조를 형성할 수 있게 한다. sFv에 관한 리뷰를 위해, Pluckthun in *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994)를 참조한다.

[0139] 본원에서 용어 "Fc 영역"은 선천적 서열 Fc 영역 및 변이체 Fc 영역을 비롯하여, 면역글로불린 중쇄의 C 말단 영역을 규정하는 데 이용된다. 비록 면역글로불린 중쇄의 Fc 영역의 경계가 변할 수도 있지만, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 위치 Cys226에서 아미노산 잔기로부터, 또는 Pro230으로부터 이들의 카르복실 말단까지 뻗어 있는 것으로 통상적으로 규정된다. Fc 영역의 C 말단 리신 (EU 넘버링 시스템에 따라 잔기 447)은 예를 들면, 항체의 생산 또는 정제 동안, 또는 항체의 중쇄를 인코딩하는 핵산을 재조합적으로 가공함으로써 제거될 수 있다. 따라서, 무손상 항체의 조성물은 모든 K447 잔기가 제거된 항체 개체군, K447 잔기가 제거되지 않은 항체 개체군, 그리고 K447 잔기가 있고 없는 항체의 혼합물을 갖는 항체 개체군을 포함할 수 있다. 본원 발명의 항체에서 이용을 위한 적합한 선천적-서열 Fc 영역은 인간 IgG1, IgG2 (IgG2A, IgG2B), IgG3 및 IgG4를 포함한다. 본원에서 별도로 특정되지 않으면, Fc 영역 또는 불변 영역에서 아미노산 잔기의 넘버링은 Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991에서 설명된 바와 같이, EU 색인으로 또한 불리는 EU 넘버링 시스템에 따른다.

[0140] 용어 "디아바디"는 V 도메인의 사슬내가 아닌 사슬간 대합이 달성되어 이가 단편, 다시 말하면, 2개의 항원 결합 부위를 갖는 단편이 산출되도록, V_H와 V_L 도메인 사이에 짧은 링커 (약 5-10개 잔기)로 sFv 단편 (선행하는 단락 참조)을 작제함으로써 제조된 작은 항체 단편을 지칭한다. 이중특이적 디아바디는 2개의 "교차" sFv 단편의 이형이합체인데, 여기서 이들 두 항체의 V_H와 V_L 도메인은 상이한 폴리펩티드 사슬 상에 존재한다. 디아바디는 예를 들면, EP 404,097; WO 93/11161; Hollinger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448 (1993)에서 더 상세하게 설명된다.

[0141] 본원에서 단일클론 항체는 중쇄 및/또는 경쇄의 일부가 특정 종으로부터 유래되거나 또는 특정 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 항체에서 상응하는 서열과 동일하거나 또는 이들 서열에 상동하고, 반면 사슬(들)의 나머지 부분이 다른 종으로부터 유래되거나 또는 다른 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 항체에서 상응하는 서열과 동일하거나 또는 이들 서열에 상동한 "키메라" 항체 (면역글로불린)뿐만 아니라 원하는 생물학적 활성을 전시하기만 하면, 이런 항체의 단편을 특정적으로 포함한다 (U.S. 특허 번호 4,816,567; Morrison et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855 (1984)). 본원에서 관심되는 키메라 항체는 PRIMATTZFD[®] 항체를 포함하는데, 여기서 상기 항체의 항원 결합 영역은 예를 들면, 마카크 원숭이를 관심되는 항원으로 면역화함으로써 생산된 항체로부터 유래된다. 본원에서 이용된 바와 같이, "인간화 항체"는 "키메라 항체"의 부분집합으로서 이용된다.

[0142] 항체의 "부류"는 이의 중쇄에 의해 소유된 불변 도메인 또는 불변 영역의 유형을 지칭한다. 항체의 5가지 주요 부류: IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM이 있고, 그리고 이들 중에서 몇몇은 하위부류 (아이소타입), 예를 들면, IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁ 및 IgA₂로 더욱 나뉘질 수 있다. 면역글로불린의 상이한 부류에 상응하는 중쇄 불변 도메인은 각각, α , δ , ϵ , γ 및 μ 로 불린다.

[0143] "친화성"은 분자 (예를 들면, 항체)의 단일 결합 부위 및 이의 결합 파트너 (예를 들면, 항원, 예를 들면, TIGIT 또는 PD-L1) 사이에 비공유 상호작용의 총계의 강도를 지칭한다. 별도로 표시되지 않으면, 본원에서 이용된 바와 같이, "결합 친화성"은 결합 쌍의 구성원 (예를 들면, 항체와 항원) 사이에 1:1 상호작용을 반영하는 내재성 결합 친화성을 지칭한다. 파트너 Y에 대한 분자 X의 친화성은 일반적으로, 해리 상수 (K_D)에 의해 표현될 수 있다. 친화성은 본원에서 설명된 것들을 비롯한, 당해 분야에서 공지된 통상적인 방법에 의해 측정될 수 있다. 결합 친화성을 측정하기 위한 특정한 예시적이고 모범적인 양상은 하기에서 설명된다.

[0144] "Fc 수용체" 또는 "FcR"은 항체의 Fc 영역에 결합하는 수용체를 설명한다. 바람직한 FcR은 선천적 서열 인간 FcR이다. 게다가, 바람직한 FcR은 IgG 항체 (감마 수용체)에 결합하고, 그리고 Fc γ RI, Fc γ RII 및 Fc γ RIII 하위부류의 수용체뿐만 아니라 이들 수용체의 대립형질 변이체 및 대안으로 스플라이싱된 형태를 포함하는 것이고, Fc γ RII 수용체는 Fc γ RIIA ("활성화 수용체") 및 Fc γ RIIB ("저해 수용체")를 포함하는데, 이들은 주로 세포질 도메인에서 다른 유사한 아미노산 서열을 갖는다. 활성화 수용체 Fc γ RIIA는 세포질 도메인에서 면역수용체 티로신-기초된 활성화 모티프 (ITAM)를 내포한다. 저해 수용체 Fc γ RIIB는 세포질 도메인에서 면역수용체 티로신-기초된 저해 모티프 (ITIM)를 내포한다 (참조: Daëron, *Annu. Rev. Immunol.* 15:203-234 (1997)). FcRs는 Ravetch and Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9: 457-92 (1991); Capel et al., *Immunomethods* 4: 25-34 (1994); 및 de Haas et al., *J. Lab. Clin. Med.* 126: 330-41 (1995)에서 리뷰된다. 장래에 확인될 것들을 비

못한 다른 FcRs는 본원에서 용어 "FcR"에 의해 포괄된다.

- [0145] "인간 항체"는 인간에 의해 생산된 항체의 것에 상응하는 아미노산 서열을 소유하고 및/또는 본원에서 개시된 바와 같은 인간 항체를 만들기 위한 임의의 기술을 이용하여 만들어진 항체이다. 인간 항체의 이러한 정의는 비인간 항원 결합 잔기를 포함하는 인간화 항체를 특징적으로 배제한다. 인간 항체는 파지 전사 라이브러리를 비롯한, 당해 분야에서 공지된 다양한 기술을 이용하여 생산될 수 있다. Hoogenboom and Winter, *J. Mol. Biol.*, 227:381 (1991); Marks *et al.*, *J. Mol. Biol.*, 222:581 (1991). 인간 단일클론 항체의 제조를 위해 Cole *et al.*, *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, p. 77 (1985); Boerner *et al.*, *J. Immunol.*, 147(1):86-95 (1991)에서 설명된 방법이 또한 가용하다. 또한, van Dijk and van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.*, 5: 368-74 (2001)를 참조한다. 인간 항체는 항원 공격에 대한 응답으로 이런 항체를 생산하도록 변형되지만, 내인성 좌위에 장애가 있는 유전자도입 동물, 예컨대 면역화된 제노마우스에 항원을 투여함으로써 제조될 수 있다 (예를 들면, XENOMOUSE™ 기술에 관하여 U.S. 특허 번호 6,075,181 및 6,150,584를 참조한다). 또한, 인간 B-세포 하이브리도마 기법을 통해 산출된 인간 항체에 관하여, 예를 들면, Li *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006)를 참조한다.
- [0146] 비인간 (예를 들면, 뮤린) 항체의 "인간화" 형태는 비인간 면역글로불린으로부터 유래된 최소 서열을 내포하는 키메라 항체이다. 한 양상에서, 인간화 항체는 수용자의 HVR (아래에 규정됨)로부터 잔기가 원하는 특이성, 친화성 및/또는 수용력을 갖는, 비인간 중 (공여자 항체), 예컨대 생쥐, 쥐, 토끼 또는 비인간 영장류의 HVR로부터 잔기에 의해 대체되는 인간 면역글로불린 (수용자 항체)이다. 일부 양상에서, 인간 면역글로불린의 프레임워크 ("FR") 잔기가 상응하는 비인간 잔기에 의해 대체된다. 게다가, 인간화 항체는 수용자 항체에서 또는 공여자 항체에서 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 이들 변형은 항체 성능, 예컨대 결합 친화성을 더욱 정밀화하기 위해 만들어질 수 있다. 일반적으로, 비록 FR 영역이 항체 성과, 예컨대 결합 친화성, 이성화, 면역원성 등을 향상시키는 하나 또는 그 이상의 개별 FR 잔기 치환을 포함할 수 있긴 하지만, 인간화 항체는 적어도 하나, 그리고 전형적으로 2개의 가변 도메인을 실제로 모두 포함할 것이고, 여기서 추가변 루프 중에서 전부 또는 실제로 전부 비인간 면역글로불린 서열의 것들에 상응하고, 그리고 FR 영역 중에서 전부 또는 실제로 전부 인간 면역글로불린 서열의 것들이다. FR에서 이들 아미노산 치환의 숫자는 전형적으로, H 사슬에서 6개 이내이고 L 사슬에서 3개 이내이다. 인간화 항체는 임의적으로 또한, 전형적으로 인간 면역글로불린의 면역글로불린 불변 영역 (Fc)의 적어도 일부를 포함할 것이다. 추가 상세를 위해, 예를 들면, Jones *et al.*, *Nature* 321:522-525 (1986); Riechmann *et al.*, *Nature* 332:323-329 (1988); 및 Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.* 2:593-596 (1992)을 참조한다. 또한, 예를 들면 Vaswani and Hamilton, *Ann. Allergy, Asthma & Immunol.* 1:105-115 (1998); Harris, *Biochem. Soc. Transactions* 23:1035-1038 (1995); Hurle and Gross, *Curr. Op. Biotech.* 5:428-433 (1994); 및 U.S. 특허 번호 6,982,321 및 7,087,409를 참조한다.
- [0147] 본원에서 개시된 다양한 항체를 설명하는 데 이용될 때, 용어 "단리된 항체"는 이것이 발현된 세포 또는 세포 배양액으로부터 확인되고 분리된 및/또는 회수된 항체를 의미한다. 자연 환경의 오염체 성분은 전형적으로, 폴리펩티드에 대한 진단적 또는 치료적 이용을 간섭하는 물질이고, 그리고 효소, 호르몬, 그리고 다른 단백질성 또는 비단백질성 용질을 포함할 수 있다. 일부 양상에서, 항체는 예를 들면, 전기이동 (예를 들면, SDS-PAGE, 등전위 초점 (IEF), 모세관 전기이동) 또는 크로마토그래피 (예를 들면, 이온 교환 또는 역상 HPLC)에 의해 결정될 때, 95% 또는 99% 이상의 순도로 정제된다. 항체 순도의 사정을 위한 방법에 관한 리뷰를 위해, 예를 들면, Flatman *et al.*, *J. Chromatogr. B* 848:79-87 (2007)을 참조한다. 바람직한 양상에서, 항체는 (1) 회전 컵 배열결정장치의 이용에 의해 N 말단 또는 내부 아미노산 서열의 적어도 15개 잔기를 획득하는 데 충분한 정도까지, 또는 (2) 쿠마시 블루 또는 바람직하게는, 은 염색을 이용하여 비환원 또는 환원 조건 하에 SDS-PAGE에 의해 균질성까지 정제될 것이다. 단리된 항체는 제조할 세포 내에서 원지에서 항체를 포함하는데, 그 이유는 폴리펩티드의 자연 환경의 적어도 한 가지 성분이 존재하지 않을 것이기 때문이다. 통상적으로, 하지만, 단리된 폴리펩티드는 적어도 하나의 정제 단계에 의해 제조될 것이다.
- [0148] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "단일클론 항체"는 실제로 균질한 항체의 개체군으로부터 획득된 항체를 지칭한다. 다시 말하면, 상기 개체군을 구성하는 개별 항체는 소량으로 존재할 수 있는 가능한 자연 발생 돌연변이 및/또는 번역후 변형 (예를 들면, 이성화, 아미드화)을 제외하고 동일하다. 단일클론 항체는 고도로 특이적이고 단일 항원성 부위에 대해 지향된다. 상이한 결정인자 (에피토프)에 대해 지향된 상이한 항체를 전형적으로 포함하는 다중클론 항체 제조물과 대조적으로, 각 단일클론 항체는 항원 상에서 단일 결정인자에 대해 지향된다. 단일클론 항체는 그들의 특이성에 더하여, 하이브리도마 배양에 의해 합성되고, 다른 면역글로불린에 의해 오염되지 않는다는 점에서 유리하다. 수식어 "단일클론"은 항체의 실제로 균질한 개체군으로부터 획득되

는 것으로서 항체의 특징을 표시하고, 그리고 임의의 특정 방법에 의한 항체의 생산을 필요로 하는 것으로 해석되지 않는다. 예를 들면, 본원 발명에 따라서 이용되는 단일클론 항체는 예를 들면, 하이브리도마 방법 (예를 들면, Kohler and Milstein., *Nature*, 256:495-97 (1975); Hongo *et al.*, *Hybridoma*, 14 (3): 253-260 (1995), Harlow *et al.*, *Antibodies: A Laboratory Manual*, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed. 1988); Hammerling *et al.*, in: *Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas* 563-681 (Elsevier, N.Y., 1981)), 재조합 DNA 방법 (예를 들면, U.S. 특허 번호 4,816,567을 참조한다), 파지 전사 기술 (예를 들면, Clackson *et al.*, *Nature*, 352: 624-628 (1991); Marks *et al.*, *J. Mol. Biol.* 222: 581-597 (1992); Sidhu *et al.*, *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004); Lee *et al.*, *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093 (2004); Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34): 12467-12472 (2004); 및 Lee *et al.*, *J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132 (2004)를 참조한다), 그리고 인간 면역글로불린 서열을 인코딩하는 인간 면역글로불린 좌위 또는 유전자 중에서 일부 또는 전부를 갖는 동물에서 인간 또는 인간-유사 항체를 생산하기 위한 기술 (예를 들면, WO 1998/24893; WO 1996/34096; WO 1996/33735; WO 1991/10741; Jakobovits *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 2551 (1993); Jakobovits *et al.*, *Nature* 362: 255-258 (1993); Bruggemann *et al.*, *Year in Immunol.* 7:33 (1993); U.S. 특허 번호 5,545,807; 5,545,806; 5,569,825; 5,625,126; 5,633,425; 및 5,661,016; Marks *et al.*, *Bio/Technology* 10: 779-783 (1992); Lonberg *et al.*, *Nature* 368: 856-859 (1994); Morrison, *Nature* 368: 812-813 (1994); Fishwild *et al.*, *Nature Biotechnol.* 14: 845-851 (1996); Neuberger, *Nature Biotechnol.* 14: 826 (1996); 그리고 Lonberg and Huszar, *Intern. Rev. Immunol.* 13: 65-93 (1995)를 참조한다)를 비롯한 다양한 기술에 의해 만들어질 수 있다.

[0149] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "결합한다", "특이적으로 결합한다" 또는 "특이적이다"는 예측가능하고 재현 가능한 상호작용, 예컨대 표적 및 항체 사이에 결합을 지칭하는데, 이것은 생물학적 분자를 비롯한 분자의 이질성 개체군의 존재에서 표적의 존재를 결정한다. 예를 들면, 표적 (이것은 에피토프일 수 있다)에 특이적으로 결합하는 항체는 이것이 다른 표적에 결합하는 것보다 더 큰 친화성으로, 결합능으로, 더 쉽게 및/또는 더 큰 지속 기간에서 이러한 표적에 결합하는 항체이다. 한 양상에서, 관련 없는 표적에 항체의 결합의 정도는 예를 들면, 방사면역검정 (RIA)에 의해 예측될 때 표적에 대한 상기 항체의 결합의 약 10%보다 적다. 일정한 양상에서, 표적에 특이적으로 결합하는 항체는 $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, 또는 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 의 해리 상수 (K_D)를 갖는다. 일정한 양상에서, 항체는 상이한 종으로부터 단백질 사이에서 보존되는 단백질 상에 에피토프에 특이적으로 결합한다. 다른 양상에서, 특이적 결합은 배타적 결합을 포함할 수 있지만, 이를 필요로 하지는 않는다. 본원에서 이용된 바와 같이, 상기 용어는 예를 들면, 표적에 대해 10^{-4} M 또는 그 이하, 대안으로 10^{-5} M 또는 그 이하, 대안으로 10^{-6} M 또는 그 이하, 대안으로 10^{-7} M 또는 그 이하, 대안으로 10^{-8} M 또는 그 이하, 대안으로 10^{-9} M 또는 그 이하, 대안으로 10^{-10} M 또는 그 이하, 대안으로 10^{-11} M 또는 그 이하, 대안으로 10^{-12} M 또는 그 이하의 K_D , 또는 10^{-4} M 내지 10^{-6} M 또는 10^{-6} M 내지 10^{-10} M 또는 10^{-7} M 내지 10^{-9} M 의 범위 안에 K_D 를 갖는 분자에 의해 나타내질 수 있다. 당업자에 의해 인지되는 바와 같이, 친화성 및 K_D 값은 역으로 관련된다. 항원에 대한 높은 친화성은 낮은 K_D 값에 의해 예측된다. 한 양상에서, 용어 "특이적 결합"은 분자가 임의의 다른 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 에피토프에 실제로 결합하지 않으면서, 특정 폴리펩티드 또는 특정 폴리펩티드 상에 에피토프에 결합하는 결합을 지칭한다.

[0150] 참조 폴리펩티드 서열에 대하여 "퍼센트 (%) 아미노산 서열 동일성"은 최대 퍼센트 서열 동일성을 달성하기 위해 서열을 정렬하고 필요하면, 갭을 도입한 후에, 그리고 임의의 보존성 치환을 서열 동일성의 일부로서 고려하지 않고, 참조 폴리펩티드 서열 내에 아미노산 잔기와 동일한, 후보 서열 내에 아미노산 잔기의 백분율로서 규정된다. 퍼센트 아미노산 서열 동일성을 결정하는 목적을 위한 정렬은 당해 분야의 기술 범위 안에 있는 다양한 방식으로, 예를 들면, 공개적으로 가용한 컴퓨터 소프트웨어, 예컨대 BLAST, BLAST-2, ALIGN 또는 Megalign (DNASTAR) 소프트웨어를 이용하여 달성될 수 있다. 당업자는 비교되는 서열의 전장에 걸쳐 최대 정렬을 달성하기 위해 필요한 임의의 알고리즘을 비롯하여, 서열을 정렬하기 위한 적절한 파라미터를 결정할 수 있다. 하지만, 본원에서 목적을 위해, % 아미노산 서열 동일성 값은 서열 비교 컴퓨터 프로그램 ALIGN-2를 이용하여 산출된다. ALIGN-2 서열 비교 컴퓨터 프로그램은 Genentech, Inc.에 의해 저술되었고, 그리고 소스 코드가 사용자 문서로 U.S. Copyright Office, Washington D.C., 20559에 제출되었는데, 여기서 이것은 U.S. Copyright 등록 번호 TXU510087 하에 등록된다. ALIGN-2 프로그램은 Genentech, Inc., South San Francisco, California로부터 공개적으로 가용하거나, 또는 소스 코드로부터 편집될 수 있다. ALIGN-2 프로그램은 디지털 UNIX V4.0D를

비슷한 UNIX 운영 체제에서 이용을 위해 편집되어야 한다. 모든 서열 비교 파라미터는 ALIGN-2 프로그램에 의해 세팅되고 변하지 않는다.

[0151] ALIGN-2가 아미노산 서열 비교에 이용되는 상황에서, 소정의 아미노산 서열 B에 대한 소정의 아미노산 서열 A의 % 아미노산 서열 동일성 (이것은 대안으로, 소정의 아미노산 서열 B에 대해 일정한 % 아미노산 서열 동일성을 갖거나 또는 포함하는 소정의 아미노산 서열 A로서 표현될 수 있다)은 아래와 같이 계산된다:

[0152] 100 곱하기 분율 X/Y

[0153] 여기서 X는 서열 정렬 프로그램 ALIGN-2에 의해, 상기 프로그램의 A와 B의 정렬에서 동일한 정합으로서 채점된 아미노산 잔기의 숫자이고, 그리고 여기서 Y는 B에서 아미노산 잔기의 총수이다. 아미노산 서열 A의 길이가 아미노산 서열 B의 길이와 동등하지 않은 경우에, B에 대한 A의 % 아미노산 서열 동일성은 A에 대한 B의 % 아미노산 서열 동일성과 동등하지 않을 것으로 인지될 것이다. 별도로 특정되지 않으면, 본원에서 이용된 모든 % 아미노산 서열 동일성 값은 ALIGN-2 컴퓨터 프로그램을 이용하여 직전 단락에서 설명된 바와 같이 획득된다.

[0154] 본원에서 이용된 바와 같이, "개체" 또는 "피험자"는 인간 또는 비인간 포유동물, 예컨대 소, 말, 개, 양, 또는 고양이를 포함하지만 이들에 한정되지 않는 포유동물인 것으로 의미된다. 일부 양상에서, 개체는 인간이다. 환자 또한 본원에서 개체이다.

[0155] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "표본"은 예를 들면, 물리적, 생화학적, 화학적 및/또는 생리학적인 특징에 근거하여 특징화되고 및/또는 확인되는 세포 및/또는 다른 분자 실체를 내포하는 관심 피험자 및/또는 개체로부터 획득되거나 또는 유래되는 조성물을 지칭한다. 예를 들면, 관용구 "종양 표본", "질환 표본" 및 이들의 변이는 특징화되는 세포 및/또는 분자 실체를 내포할 것으로 예상되거나 또는 내포하는 것으로 알려져 있는 관심되는 개체로부터 획득된 임의의 표본을 지칭한다. 일부 양상에서, 표본은 종양 조직 표본 (예를 들면, 종양 생검, 예를 들면, 림프절 생검 (예를 들면, 림프액)), 골수 표본 (예를 들면, 골수 흡인물), 또는 혈액 표본 (예를 들면, 전혈 표본, 혈청 표본, 또는 혈장 표본)이다. 다른 표본은 일차 또는 배양된 세포 또는 세포주, 세포 상층액, 세포 용해물, 혈소판, 유리체액, 운혈액, 여포액, 정액, 양수, 유액, 혈액-유래된 세포, 소변, 뇌척수액, 타액, 객담, 눈물, 땀, 점액, 대변, 종양 용해물, 그리고 조직 배양 배지, 조직 추출물 예컨대 균질화된 조직, 세포 추출물, 그리고 이들의 조합을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0156] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "단백질"은 별도로 지시되지 않으면, 포유동물, 예컨대 영장류 (예를 들면, 인간) 및 설치류 (예를 들면, 생쥐 및 쥐)를 비롯한, 임의의 척추동물 공급원으로부터 임의의 선천적 단백질을 지칭한다. 상기 용어는 "전장"의 처리되지 않은 단백질뿐만 아니라 세포에서 처리로부터 발생하는 단백질의 임의의 형태를 포괄한다. 상기 용어는 또한, 단백질의 자연 발생 변이체, 예를 들면, 스플라이스 변이체 또는 다립형질 변이체를 포괄한다.

[0157] 본원에서 교체가가능하게 이용된 바와 같이, "폴리뉴클레오타이드" 또는 "핵산"은 임의의 길이의 뉴클레오타이드의 중합체를 지칭하고, 그리고 DNA 및 RNA를 포함한다. 뉴클레오타이드는 데옥시리보뉴클레오타이드, 리보뉴클레오타이드, 변형된 뉴클레오타이드 또는 염기 및/또는 이들의 유사체, 또는 DNA 또는 RNA 중합효소에 의해 또는 합성 반응에 의해 중합체 내로 통합될 수 있는 임의의 기질일 수 있다. 따라서, 예를 들면, 본원에서 규정된 바와 같은 폴리뉴클레오타이드는 제한 없이, 단일 가닥과 이중 가닥 DNA, DNA 포함 단일 가닥과 이중 가닥 영역, 단일 가닥과 이중 가닥 RNA, RNA 포함 단일 가닥과 이중 가닥 영역, 그리고 단일 가닥 또는 더욱 전형적으로, 이중 가닥일 수 있거나 또는 단일 가닥과 이중 가닥 영역을 포함하는 DNA와 RNA를 포함하는 하이브리드 분자를 포함한다. 이에 더하여, 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "폴리뉴클레오타이드"는 RNA 또는 DNA, 또는 RNA와 DNA 둘 모두를 포함하는 삼중 가닥 영역을 지칭한다. 이런 영역에서 가닥은 동일한 분자로부터 또는 상이한 분자로부터 유래될 수 있다. 이들 영역 모두 이들 분자 중에서 한 가지 또는 그 이상을 포함할 수 있지만, 더욱 전형적으로는 이들 분자 중에서 일부의 영역만을 필요로 할 수 있다. 삼중-나선 영역의 분자 중에서 한 가지는 종종 올리고뉴클레오타이드이다. 용어 "폴리뉴클레오타이드" 및 "핵산"은 mRNA 및 cDNAs를 특징적으로 포함한다.

[0158] 폴리뉴클레오타이드는 변형된 뉴클레오타이드, 예컨대 메틸화된 뉴클레오타이드 및 이들의 유사체를 포함할 수 있다. 존재하면, 뉴클레오타이드 구조에 변형은 중합체의 조립 전후에 부여될 수 있다. 뉴클레오타이드의 서열은 비뉴클레오타이드 성분이 끼어들 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 합성 후, 예컨대 표지와와의 접합에 의해 더욱 변형될 수 있다. 다른 유형의 변형은 예를 들면, "캡", 자연 발생 뉴클레오타이드 중에서 하나 또는 그 이상의 유사체로의 치환, 뉴클레오타이드간 변형, 예컨대 예를 들면, 하전되지 않은 연쇄 (예를 들면, 메틸 포스포네이트, 포스포트리 에스테르, 포스포아미데이트, 카바메이트 등)를 갖는 것들 및 하전된 연쇄 (예를 들면, 포스포로티오에이트, 포

스프로디티오에이트 등)를 갖는 것들, 펜던트 모이어티, 예컨대 예를 들면, 단백질 (예를 들면, 뉴클레아제, 독소, 항체, 신호 펩티드, 폴리-L-리신 등)을 내포하는 것들, 삽입체 (예를 들면, 아크리딘, 소랄렌 등)를 갖는 것들, 킬레이터 (예를 들면, 금속, 방사성 금속, 붕소, 산화 금속 등)를 내포하는 것들, 알킬레이터를 내포하는 것들, 변형된 연쇄 (예를 들면, 알파 아노머 핵산 등)을 갖는 것들뿐만 아니라 폴리뉴클레오티드(들)의 변형되지 않은 형태를 포함한다. 게다가, 당 내에 통상적으로 존재하는 임의의 히드록실기가 예를 들면, 포스포네이트기, 인산염기에 의해 대체되거나, 표준 보호기에 의해 보호되거나, 또는 추가 뉴클레오티드에 추가 연쇄를 만들기 위해 활성화될 수 있거나, 또는 고체 또는 반고체 지지체에 접합될 수 있다. 5' 및 3' 말단 OH는 인산화되거나, 또는 1 내지 20개 탄소 원자의 아민 또는 유기 캡핑기 모이어티로 치환될 수 있다. 다른 히드록실은 또한, 표준 보호기에 유도체화될 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 또한, 예를 들면, 2'-O-메틸-, 2'-O-알릴, 2'-플루오로- 또는 2'-아지도-리보오스, 탄소환상 당 유사체, α-아노머 당, 에피머성 당, 예컨대 아라비노오스, 자일로오스 또는 릭소오스, 피라노오스 당, 푸라노오스 당, 세도헥톨로오스, 비환상 유사체 및 무염기 뉴클레오타이드 유사체, 예컨대 메틸 리보시드를 비롯하여, 당해 분야에서 전반적으로 공지되어 있는 유사한 형태의 리보오스 또는 데옥시리보오스 당을 내포할 수 있다. 하나 또는 그 이상의 포스포디에스테르 연쇄가 대안적 연결기에 의해 대체될 수 있다. 이들 대안적 연결기는 인산염이 P(O)S ("티오에이트"), P(S)S ("디티오에이트"), (O)NR₂ ("아미데이트"), P(O)R, P(O)OR', CO 또는 CH₂ ("포름아세탈")에 의해 대체되는 양상을 포함하지만 이들에 한정되지 않는데, 여기서 각 R 또는 R'은 독립적으로 H, 또는 에테르 (-O-) 연쇄, 아릴, 알케닐, 시클로알킬, 시클로알케닐 또는 아르알킬을 임의적으로 내포하는 치환되거나 치환되지 않은 알킬 (1-20 C)이다. 폴리뉴클레오티드 내에 모든 연쇄가 동일할 필요는 없다. 상기 설명은 RNA 및 DNA를 비롯한, 본원에서 언급된 모든 폴리뉴클레오티드에 적용된다.

[0159] 본원에서 이용된 바와 같이, "운반체"는 이용된 용량과 농도에서 거기에 노출되는 세포 또는 포유동물에 비독성인 제약학적으로 허용되는 운반체, 부형제 또는 안정제를 포함한다. 종종, 생리학적으로 허용되는 운반체는 수성 pH 완충된 용액이다. 생리학적으로 허용가능한 운반체의 실례는 완충액, 예컨대 인산염, 구연산염 및 다른 유기산; 아스코르빈산을 비롯한 항산화제; 저분자량 (약 10개 이하의 잔기) 폴리펩티드; 단백질, 예컨대 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린; 친수성 중합체, 예컨대 폴리비닐피롤리돈; 아미노산, 예컨대 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 아르기닌 또는 리신; 글루코오스, 만노오스 또는 텍스트린을 비롯한 단당류, 이당류 및 다른 탄수화물; 킬레이트화제, 예컨대 EDTA; 당 알코올, 예컨대 만니톨 또는 소르비톨; 염-형성 반대이온, 예컨대 나트륨; 및/또는 비이온성 계면활성제, 예컨대 TWEENTM, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 및 PLURONICSTM를 포함한다.

[0160] 관용구 "제약학적으로 허용되는"은 물질 또는 조성물이 체제를 구성하는 다른 성분 및/또는 그것으로 치료되는 포유동물과 화학적으로 및/또는 독물학적으로 양립성이어야 한다는 것을 지시한다.

[0161] 용어 "제약학적 제제"는 그 안에 내포된 활성 성분의 생물학적 활성이 효과적이도록 허용하는 그런 형태이고, 그리고 이러한 제제가 투여될 개체에게 받아들이기 어려울 정도로 독성인 추가 성분을 내포하지 않는 제조물을 지칭한다.

[0162] "제조 물품"은 적어도 하나의 시약, 예를 들면, 질환 또는 장애 (예를 들면, 암, 예를 들면, 혈액암, 예를 들면, 골수종 (예를 들면, MM, 예를 들면, 재발성 또는 불응성 MM) 또는 림프종 (예를 들면, NHL, 예를 들면, 재발성 또는 불응성 DLBCL 또는 재발성 또는 불응성 FL))의 치료를 위한 약제, 그리고 포장 삽입물을 포함하는 임의의 제조물 (예를 들면, 패키지 또는 용기) 또는 키트이다. 일정한 양상에서, 제조물 또는 키트는 본원에서 설명된 방법을 수행하기 위한 단위로서 홍보되거나, 배포되거나, 또는 판매된다.

[0163] "포장 삽입물"은 포장된 산물의 처방, 용법, 용량, 투여, 금기, 포장된 산물과 조합되는 다른 약제에 관한 정보 및/또는 이런 약제의 이용에 관련된 주의사항을 내포하는 약제의 상업적인 패키지 내에 관례적으로 포함되는 징후에 관한 정보를 내포하는 약제의 상업적인 패키지 내에 관례적으로 포함되는 사용설명서를 지칭한다.

[0164] III. 치료 방법 및 용도

[0165] 항-TIGIT 길항제 항체 및 항-CD20 또는 항-CD38 항체의 효과량의 1회 또는 그 이상의 투약 주기를 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 암 (예를 들면, 혈액암, 예를 들면, 골수종 (예를 들면, 다발성 골수종 (MM), 예를 들면, 재발성 또는 불응성 MM) 또는 림프종 (예를 들면, 비호지킨 림프종 (NHL), 예를 들면, 재발성 또는 불응성 미만성 큰 B 세포 림프종 (DLBCL) 또는 재발성 또는 불응성 FL))을 치료하기 위한 방법 및 용도가 본원에서 제공된다.

[0166] 투약 섭생 및 투여

- [0167] 본원에서 설명된 발명의 치료 방법 및 용도는 한 양상에서, 적어도 9회의 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 암 (예를 들면, 혈액암, 예를 들면, 골수종 (예를 들면, 다발성 골수종 (MM), 예를 들면, 재발성 또는 불응성 MM))을 앓는 개체에게 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 설명된 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵) 및 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맵)의 효과량을 투여하되, (a) 항-TIGIT 길항제 항체가 3 주마다 1회 투여되고; 그리고 (b) 항-CD38 항체가 1-3차 투약 주기 각각 동안 주 1회, 4-8차 투약 주기 각각 동안 3 주마다 1회, 그리고 9차 투약 주기에서 시작하여 4 주마다 1회 투여되는 단계를 포함하고, 그것에 의하여 개체를 치료한다.
- [0168] 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵)의 효과량은 3 주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 사이 (예를 들면, 약 30 mg 내지 약 1100 mg 사이, 예를 들면, 약 60 mg 내지 약 1000 mg 사이, 예를 들면, 약 100 mg 내지 약 900 mg 사이, 예를 들면, 약 200 mg 내지 약 800 mg 사이, 예를 들면, 약 300 mg 내지 약 800 mg 사이, 예를 들면, 약 400 mg 내지 약 800 mg 사이, 예를 들면, 약 400 mg 내지 약 750 mg 사이, 예를 들면, 약 450 mg 내지 약 750 mg 사이, 예를 들면, 약 500 mg 내지 약 700 mg 사이, 예를 들면, 약 550 mg 내지 약 650 mg 사이, 예를 들면, 600 mg $\pm$ 10 mg, 예를 들면, 600 $\pm$ 6 mg, 예를 들면, 600 $\pm$ 5 mg, 예를 들면, 600 $\pm$ 3 mg, 예를 들면, 600 $\pm$ 1 mg, 예를 들면, 600 $\pm$ 0.5 mg, 예를 들면, 600 mg)의 고정된 용량이다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵)의 효과량은 3 주마다 약 30 mg 내지 약 600 mg 사이 (예를 들면, 약 50 mg 내지 600 mg 사이, 예를 들면, 약 60 mg 내지 약 600 mg 사이, 예를 들면, 약 100 mg 내지 약 600 mg 사이, 예를 들면, 약 200 mg 내지 약 600 mg 사이, 예를 들면, 약 200 mg 내지 약 550 mg 사이, 예를 들면, 약 250 mg 내지 약 500 mg 사이, 예를 들면, 약 300 mg 내지 약 450 mg 사이, 예를 들면, 약 350 mg 내지 약 400 mg 사이, 예를 들면, 약 375 mg)의 고정된 용량이다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵)의 효과량은 3 주마다 약 600 mg의 고정된 용량이다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵)의 효과량은 600 mg의 고정된 용량이다.
- [0169] 일부 양상에서, 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맵)의 효과량은 약 8 mg/kg 내지 약 24 mg/개체의 체중 kg 사이 (예를 들면, 약 8 mg/kg 내지 약 22 mg/kg 사이, 예를 들면, 약 10 mg/kg 내지 약 20 mg/kg 사이, 예를 들면, 약 10 mg/kg 내지 약 18 mg/kg 사이, 예를 들면, 약 12 mg/kg 내지 약 16 mg/kg 사이, 예를 들면, 약 16 $\pm$ 2 mg/kg, 약 16 $\pm$ 1 mg/kg, 약 16 $\pm$ 0.5 mg/kg, 약 16 $\pm$ 0.2 mg/kg, 또는 약 16 $\pm$ 0.1 mg/kg, 예를 들면, 약 16 mg/kg)의 용량이다. 일부 양상에서, 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맵)의 효과량은 약 16 mg/kg의 용량이다.
- [0170] 본원 발명의 임의의 방법과 용도에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵) 및 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맵)는 적어도 9회의 투약 주기 (예를 들면, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50회 또는 그 이상의 투약 주기)를 포함하는 투약 섭생에서 투여될 수 있다. 다른 양상에서, 투약 섭생은 적어도 12회의 투약 주기를 포함한다. 다른 양상에서, 투약 섭생은 적어도 16회의 투약 주기를 포함한다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵) 및 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맵)의 투약 주기는 임상적 유의성의 상실 (예를 들면, 확진된 질환 진행, 약제 내성, 사망, 또는 받아들일 수 없는 독성)이 있을 때까지 계속된다. 일부 양상에서, 각 투약 주기의 길이는 약 18 내지 24 일 (예를 들면, 15 일, 16 일, 17 일, 18 일, 19 일, 20 일, 21 일, 22 일, 23 일, 또는 24 일)이다. 일부 양상에서, 각 투약 주기의 길이는 약 21 일이다.
- [0171] 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵)는 각 투약 주기의 대략 1일 자 (예를 들면, 1일 자 $\pm$ 1 일)에서 투여된다. 예를 들면, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵)는 각 21 일 주기의 1일 자에 약 600 mg의 고정된 용량에서 (다시 말하면, 3 주마다 약 600 mg의 고정된 용량에서) 정맥내 투여된다. 다른 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵)는 각 21 일 주기의 2일 자에 약 600 mg의 고정된 용량에서 (다시 말하면, 3 주마다 약 600 mg의 고정된 용량에서) 정맥내 투여된다. 유사하게, 일부 양상에서, 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맵)는 1-3차 투약 주기 각각의 대략 1일 자 (예를 들면, 1일 자 $\pm$ 1 일), 8일 자 (예를 들면, 8일 자 $\pm$ 1 일) 및 15일 자 (예를 들면, 15일 자 $\pm$ 1 일), 4-8차 투약 주기 각각의 대략 1일 자 (예를 들면, 1일 자

± 1 일), 그리고 9차 투약 주기의 대략 1일 자 (예를 들면, 1일 자 ± 1 일)에 투여된다. 예를 들면, 항-CD38 항체는 1차, 2차와 3차 투약 주기의 1일 자, 8일 자 및 15일 자 각각에; 4차, 5차, 6차, 7차, 8차 및 9차 투약 주기 각각의 1일 자에 16 mg/kg의 용량으로 정맥내 투여된다. 일부 양상에서, 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맵)는 9차 주기의 대략 1일 자에서 시작하여 4 주마다 1회 투여된다. 예를 들면, 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맵)는 9차 투약 주기의 1일 자에, 10차 투약 주기의 8일 자에, 11차 투약 주기의 15일 자에, 13차 투약 주기의 1일 자에, 14차 투약 주기의 8일 자에, 15차 투약 주기의 15일 자에, 17차 투약 주기의 1일 자에, 그리고 그 후 4 주마다 1회, 16 mg/kg의 용량으로 정맥내 투여된다. 일부 양상에서, 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맵)의 임의의 용량은 2회 분량으로 분할되고, 그리고 2 연속일의 코스에 걸쳐 개체에게 투여될 수 있다. 일부 양상에서, 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맵)의 첫 번째 용량은 1차 주기의 1일 자 및 2일 자에 걸쳐 투여된다.

[0172] 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵) 및 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맵)가 동일자에 투여되는 것으로 예정될 때, 항-CD38 항체는 그 날에, 또는 그 다음 연속일에 투여될 수 있다. 따라서, 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵)는 투약 주기의 1일 자에 개체에게 투여되고, 그리고 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맵)는 투약 주기의 2일 자에 개체에게 투여된다. 다른 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵) 및 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맵)는 둘 모두 투약 주기의 1일 자에 개체에게 투여된다. 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵) 및 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맵)가 둘 모두 동일자에 개체에게 투여되는 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵)는 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맵)에 앞서 투여된다.

[0173] 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵)는 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맵)에 앞서 개체에게 투여된다. 일부 양상에서, 예를 들면, 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 이후에 및 항-CD38 항체의 투여 전, 상기 방법은 개재성 첫 번째 관찰 기간을 포함한다. 일부 양상에서, 상기 방법은 항-CD38 항체의 투여 이후에 두 번째 관찰 기간을 더욱 포함한다. 일부 양상에서, 상기 방법은 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 이후에 첫 번째 관찰 기간 및 항-CD38 항체의 투여 이후에 두 번째 관찰 기간 둘 모두를 포함한다. 일부 양상에서, 첫 번째와 두 번째 관찰 기간은 각각 길이에서 약 30 분 내지 약 60 분 사이이다. 첫 번째와 두 번째 관찰 기간이 각각 길이에서 약 60 분인 양상에서, 상기 방법은 첫 번째와 두 번째 관찰 기간 동안, 각각 항-TIGIT 길항제 항체 및 항-CD38 항체의 투여 후 약 30 ± 10 분에서 개체의 활력 징후 (예를 들면, 맥박수, 호흡률, 혈압 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다. 첫 번째와 두 번째 관찰 기간이 각각 길이에서 약 30 분인 양상에서, 상기 방법은 첫 번째와 두 번째 관찰 기간 동안, 각각 항-TIGIT 길항제 항체 및 항-CD38 항체의 투여 후 약 15 ± 10 분에서 개체의 활력 징후 (예를 들면, 맥박수, 호흡률, 혈압 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다.

[0174] 다른 양상에서, 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맵)는 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵)에 앞서 개체에게 투여된다. 일부 양상에서, 예를 들면, 항-CD38 항체의 투여 이후에 및 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 전, 상기 방법은 개재성 첫 번째 관찰 기간을 포함한다. 일부 양상에서, 상기 방법은 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 이후에 두 번째 관찰 기간을 포함한다. 일부 양상에서, 상기 방법은 항-CD38 항체의 투여 이후에 첫 번째 관찰 기간 및 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 이후에 두 번째 관찰 기간 둘 모두를 포함한다. 일부 양상에서, 첫 번째와 두 번째 관찰 기간은 각각 길이에서 약 30 분 내지 약 60 분 사이이다. 첫 번째와 두 번째 관찰 기간이 각각 길이에서 약 60 분인 양상에서, 상기 방법은 첫 번째와 두 번째 관찰 기간 동안, 각각 항-CD38 항체 및 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 후 약 30 ± 10 분에서 개체의 활력 징후 (예를 들면, 맥박수, 호흡률, 혈압 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다. 첫 번째와 두 번째 관찰 기간이 각각 길이에서 약 30 분인 양상에서, 상기 방법은 첫 번째와 두 번째 관찰 기간 동안, 각각 항-CD38 항체 및 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 후 약 15 ± 10 분에서 개체의 활력 징후 (예를 들면, 맥박수, 호흡률, 혈압 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다.

[0175] 일부 양상에서, 상기 방법과 용도는 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맵)의 각 투여에 앞서 코르티코스테로이드 (예를 들면, 메틸프레드니솔론), 해열제 (예를 들면, 아세트아미노펜) 및 항히스타민제 (예를 들면, 디펜히드라민) 중에서 한 가지 또는 그 이상을 개체에게 투여하는 단계를 더욱 포함한다. 일부 양상에서, 상기 방법과 용도는 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맵)의 각 투여에 앞서 코르티코스테로이드 (예를 들면, 메틸프레드니

솔론), 해열제 (예를 들면, 아세트아미노펜) 및 항히스타민제 (예를 들면, 디펜히드라민)을 개체에게 투여하는 단계를 더욱 포함한다. 예를 들면, 100 mg IV 메틸프레드니솔론, 650-1000 mg 경구 아세트아미노펜 및/또는 25-50 mg 경구 또는 IV 디펜히드라민이 항-CD38 항체의 투여보다 약 1 내지 3 시간 앞서 개체에게 투여된다. 다른 양상에서, 상기 방법과 용도는 투여 다음 날에 시작하여, 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맙)의 투여 이후에 2일 각각에 코르티코스테로이드를 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들면, 20 mg 메틸프레드니솔론이 항-CD38 항체의 투여 이후에 1일 자 및 2일 자에 개체에게 투여된다.

[0176] 다른 양상에서, 본원 발명은 적어도 9회의 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 600 mg의 고정된 용량에서 티라골루맙 및 16 mg/kg의 용량에서 다라투무맙을 개체에게 투여하되, 각 투약 주기의 길이가 21 일이고, 그리고 (a) 티라골루맙이 각 투약 주기의 대략 1일 자에 투여되고; 그리고 (b) 다라투무맙이 1-3차 투약 주기 각각의 대략 1일 자, 8일 자 및 15일 자에, 4-8차 투약 주기 각각 동안 대략 1일 자에, 그리고 9차 투약 주기의 대략 1일 자에 시작하여 4 주마다 1회 투여됨으로써, 재발성 또는 불응성 MM을 앓는 개체를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 양상에서, 투약 섭생은 적어도 12회의 투약 주기를 포함한다. 다른 양상에서, 투약 섭생은 적어도 16회의 투약 주기를 포함한다.

[0177] 다른 양상에서, 본원 발명은 암 (예를 들면, 혈액암, 예를 들면, 골수종 (예를 들면, 다발성 골수종 (MM), 예를 들면, 재발성 또는 불응성 MM))을 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙) 및 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맙)를 제공하고, 여기서 상기 방법은 적어도 9회의 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 설명된 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙) 및 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맙)의 효과량을 상기 개체에게 투여하되, (a) 항-TIGIT 길항제 항체가 3 주마다 1회 투여되고; 그리고 (b) 항-CD38 항체가 1-3차 투약 주기 각각 동안 주 1회, 4-8차 투약 주기 각각 동안 3 주마다 1회, 그리고 9차 투약 주기에서 시작하여 4 주마다 1회 투여되는 단계를 포함한다.

[0178] 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)의 효과량은 3 주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 사이 (예를 들면, 약 30 mg 내지 약 1100 mg 사이, 예를 들면, 약 60 mg 내지 약 1000 mg 사이, 예를 들면, 약 100 mg 내지 약 900 mg 사이, 예를 들면, 약 200 mg 내지 약 800 mg 사이, 예를 들면, 약 300 mg 내지 약 800 mg 사이, 예를 들면, 약 400 mg 내지 약 800 mg 사이, 예를 들면, 약 400 mg 내지 약 750 mg 사이, 예를 들면, 약 450 mg 내지 약 750 mg 사이, 예를 들면, 약 500 mg 내지 약 700 mg 사이, 예를 들면, 약 550 mg 내지 약 650 mg 사이, 예를 들면, 600 mg $\pm$ 10 mg, 예를 들면, 600 $\pm$ 6 mg, 예를 들면, 600 $\pm$ 5 mg, 예를 들면, 600 $\pm$ 3 mg, 예를 들면, 600 $\pm$ 1 mg, 예를 들면, 600 $\pm$ 0.5 mg, 예를 들면, 600 mg)의 고정된 용량이다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)의 효과량은 3 주마다 약 30 mg 내지 약 600 mg 사이 (예를 들면, 약 50 mg 내지 600 mg 사이, 예를 들면, 약 60 mg 내지 약 600 mg 사이, 예를 들면, 약 100 mg 내지 약 600 mg 사이, 예를 들면, 약 200 mg 내지 약 600 mg 사이, 예를 들면, 약 200 mg 내지 약 550 mg 사이, 예를 들면, 약 250 mg 내지 약 500 mg 사이, 예를 들면, 약 300 mg 내지 약 450 mg 사이, 예를 들면, 약 350 mg 내지 약 400 mg 사이, 예를 들면, 약 375 mg)의 고정된 용량이다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)의 효과량은 3 주마다 약 600 mg의 고정된 용량이다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)의 효과량은 600 mg의 고정된 용량이다.

[0179] 일부 양상에서, 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맙)의 효과량은 약 8 mg/kg 내지 약 24 mg/개체의 체중 kg 사이 (예를 들면, 약 8 mg/kg 내지 약 22 mg/kg 사이, 예를 들면, 약 10 mg/kg 내지 약 20 mg/kg 사이, 예를 들면, 약 10 mg/kg 내지 약 18 mg/kg 사이, 예를 들면, 약 12 mg/kg 내지 약 16 mg/kg 사이, 예를 들면, 약 16 $\pm$ 2 mg/kg, 약 16 $\pm$ 1 mg/kg, 약 16 $\pm$ 0.5 mg/kg, 약 16 $\pm$ 0.2 mg/kg, 또는 약 16 $\pm$ 0.1 mg/kg, 예를 들면, 약 16 mg/kg)의 용량이다. 일부 양상에서, 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맙)의 효과량은 약 16 mg/kg의 용량이다.

[0180] 본원 발명의 임의의 용도에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙) 및 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맙)는 적어도 9회의 투약 주기 (예를 들면, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50회 또는 그 이상의 투약 주기)를 포함하는 투약 섭생에서 투여된다. 다른 양상에서, 투약 섭생은 적어도 12회의 투약 주기를 포함한다. 다른 양상에서, 투약 섭생은 적어도 16회의 투약 주기를 포함한다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를

들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙) 및 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맙)의 투약 주기는 임상적 유의성의 상실 (예를 들면, 확진된 질환 진행, 약제 내성, 사망, 또는 받아 들일 수 없는 독성)이 있을 때까지 계속된다. 일부 양상에서, 각 투약 주기의 길이는 약 18 내지 24 일 (예를 들면, 15 일, 16 일, 17 일, 18 일, 19 일, 20 일, 21 일, 22 일, 23 일, 또는 24 일)이다. 일부 양상에서, 각 투약 주기의 길이는 약 21 일이다.

[0181] 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)는 각 투약 주기의 대략 1일 자 (예를 들면, 1일 자 $\pm$ 1 일)에서 투여된다. 예를 들면, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)는 각 21 일 주기의 1일 자에 약 600 mg의 고정된 용량에서 (다시 말하면, 3 주마다 약 600 mg의 고정된 용량에서) 정맥내 투여된다. 다른 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)는 각 21 일 주기의 2일 자에 약 600 mg의 고정된 용량에서 (다시 말하면, 3 주마다 약 600 mg의 고정된 용량에서) 정맥내 투여된다. 유사하게, 일부 양상에서, 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맙)는 1-3차 투약 주기 각각의 대략 1일 자 (예를 들면, 1일 자 $\pm$ 1 일), 8일 자 (예를 들면, 8일 자 $\pm$ 1 일) 및 15일 자 (예를 들면, 15일 자 $\pm$ 1 일), 4-8차 투약 주기 각각의 대략 1일 자 (예를 들면, 1일 자 $\pm$ 1 일), 그리고 9차 투약 주기의 대략 1일 자 (예를 들면, 1일 자 $\pm$ 1 일)에 투여된다. 예를 들면, 항-CD38 항체는 1차, 2차와 3차 투약 주기의 1일 자, 8일 자 및 15일 자 각각에; 4차, 5차, 6차, 7차, 8차 및 9차 투약 주기 각각의 1일 자에 16 mg/kg의 용량으로 정맥내 투여된다. 일부 양상에서, 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맙)는 9차 주기의 대략 1일 자에서 시작하여 4 주마다 1회 투여된다. 예를 들면, 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맙)는 9차 투약 주기의 1일 자에, 10차 투약 주기의 8일 자에, 11차 투약 주기의 15일 자에, 13차 투약 주기의 1일 자에, 14차 투약 주기의 8일 자에, 15차 투약 주기의 15일 자에, 17차 투약 주기의 1일 자에, 그리고 그 후 4 주마다 1회, 16 mg/kg의 용량으로 정맥내 투여된다. 일부 양상에서, 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맙)의 임의의 용량은 2회 분량으로 분할되고, 그리고 2 연속일의 코스에 걸쳐 개체에게 투여된다. 일부 양상에서, 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맙)의 첫 번째 용량은 1차 주기의 1일 자 및 2일 자에 걸쳐 개체에게 투여된다.

[0182] 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙) 및 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맙)가 동일자에 투여되는 것으로 예정될 때, 항-CD38 항체는 그 날에, 또는 그 다음 연속일에 투여된다. 따라서, 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)는 투약 주기의 1일 자에 개체에게 투여되고, 그리고 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맙)는 투약 주기의 2일 자에 개체에게 투여된다. 다른 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙) 및 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맙)는 둘 모두 투약 주기의 1일 자에 개체에게 투여된다. 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙) 및 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맙)가 둘 모두 동일자에 개체에게 투여되는 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)는 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맙)에 앞서 투여된다.

[0183] 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)는 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맙)에 앞서 개체에게 투여된다. 일부 양상에서, 예를 들면, 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 이후에 및 항-CD38 항체의 투여 전, 상기 방법은 개재성 첫 번째 관찰 기간을 포함한다. 일부 양상에서, 상기 방법은 항-CD38 항체의 투여 이후에 두 번째 관찰 기간을 더욱 포함한다. 일부 양상에서, 상기 방법은 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 이후에 첫 번째 관찰 기간 및 항-CD38 항체의 투여 이후에 두 번째 관찰 기간 둘 모두를 포함한다. 일부 양상에서, 첫 번째와 두 번째 관찰 기간은 각각 길이에서 약 30 분 내지 약 60 분 사이이다. 첫 번째와 두 번째 관찰 기간이 각각 길이에서 약 60 분인 양상에서, 상기 방법은 첫 번째와 두 번째 관찰 기간 동안, 각각 항-TIGIT 길항제 항체 및 항-CD38 항체의 투여 후 약 30 $\pm$ 10 분에서 개체의 활력 징후 (예를 들면, 맥박수, 호흡률, 혈압 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다. 첫 번째와 두 번째 관찰 기간이 각각 길이에서 약 30 분인 양상에서, 상기 방법은 첫 번째와 두 번째 관찰 기간 동안, 각각 항-TIGIT 길항제 항체 및 항-CD38 항체의 투여 후 약 15 $\pm$ 10 분에서 개체의 활력 징후 (예를 들면, 맥박수, 호흡률, 혈압 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다.

[0184] 다른 양상에서, 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맙)는 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)에 앞서 개체에게 투여된다. 일부 양상에서, 예를 들

면, 항-CD38 항체의 투여 이후에 및 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 전, 상기 방법은 개재성 첫 번째 관찰 기간을 포함한다. 일부 양상에서, 상기 방법은 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 이후에 두 번째 관찰 기간을 포함한다. 일부 양상에서, 상기 방법은 항-CD38 항체의 투여 이후에 첫 번째 관찰 기간 및 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 이후에 두 번째 관찰 기간 둘 모두를 포함한다. 일부 양상에서, 첫 번째와 두 번째 관찰 기간은 각각 길이에서 약 30 분 내지 약 60 분 사이이다. 첫 번째와 두 번째 관찰 기간이 각각 길이에서 약 60 분인 양상에서, 상기 방법은 첫 번째와 두 번째 관찰 기간 동안, 각각 항-CD38 항체 및 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 후 약 30 ± 10 분에서 개체의 활력 징후 (예를 들면, 맥박수, 호흡률, 혈압 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다. 첫 번째와 두 번째 관찰 기간이 각각 길이에서 약 30 분인 양상에서, 상기 방법은 첫 번째와 두 번째 관찰 기간 동안, 각각 항-CD38 항체 및 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 후 약 15 ± 10 분에서 개체의 활력 징후 (예를 들면, 맥박수, 호흡률, 혈압 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다.

[0185] 일부 양상에서, 상기 방법은 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맙)의 각 투여에 앞서 코르티코스테로이드 (예를 들면, 메틸프레드니솔론), 해열제 (예를 들면, 아세트아미노펜) 및 항히스타민제 (예를 들면, 디펜히드라민) 중에서 한 가지 또는 그 이상을 개체에게 투여하는 단계를 더욱 포함한다. 일부 양상에서, 상기 방법과 용도는 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맙)의 각 투여에 앞서 코르티코스테로이드 (예를 들면, 메틸프레드니솔론), 해열제 (예를 들면, 아세트아미노펜) 및 항히스타민제 (예를 들면, 디펜히드라민)을 개체에게 투여하는 단계를 더욱 포함한다. 예를 들면, 100 mg IV 메틸프레드니솔론, 650-1000 mg 경구 아세트아미노펜 및/또는 25-50 mg 경구 또는 IV 디펜히드라민이 항-CD38 항체의 투여보다 약 1 내지 3 시간 앞서 개체에게 투여된다. 다른 양상에서, 상기 방법은 투여 다음 날에 시작하여, 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맙)의 투여 이후에 2일 각각에 코르티코스테로이드를 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들면, 20 mg 메틸프레드니솔론이 항-CD38 항체의 투여 이후에 1일 자 및 2일 자에 개체에게 투여된다.

[0186] 다른 양상에서, 본원 발명은 재발성 또는 불응성 MM을 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 티라골루맙 및 다라투무맙을 제공하고, 여기서 상기 방법은 적어도 9회의 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 600 mg의 고정된 용량에서 티라골루맙 및 16 mg/kg의 용량에서 다라투무맙을 개체에게 투여하되, 각 투약 주기의 길이가 21 일이고, 그리고 (a) 티라골루맙이 각 투약 주기의 대략 1일 자에 투여되고; 그리고 (b) 다라투무맙이 1-3차 투약 주기 각각의 대략 1일 자, 8일 자 및 15일 자에, 4-8차 투약 주기 각각 동안 대략 1일 자에, 그리고 9차 투약 주기의 대략 1일 자에 시작하여 4 주마다 1회 투여되는 단계를 포함한다. 일부 양상에서, 투약 섭생은 적어도 12회의 투약 주기를 포함한다. 다른 양상에서, 투약 섭생은 적어도 16회의 투약 주기를 포함한다.

[0187] 다른 양상에서, 본원 발명은 암 (예를 들면, 혈액암, 예를 들면, 골수종 (예를 들면, 다발성 골수종 (MM), 예를 들면, 재발성 또는 불응성 MM))을 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 약제의 제조 또는 준비에서 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)의 효과량의 용도를 제공하고, 여기서 상기 방법은 적어도 9회의 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맙)의 효과량과 병용으로 항-TIGIT 길항제 항체를 포함하는 약제의 효과량을 개체에게 투여하되, (a) 항-TIGIT 길항제 항체를 포함하는 약제가 3 주마다 1회 투여되고; 그리고 (b) 항-CD38 항체가 1-3차 투약 주기 각각 동안 주 1회, 4-8차 투약 주기 각각 동안 3 주마다 1회, 그리고 9차 투약 주기에서 시작하여 4 주마다 1회 투여되는 단계를 포함한다.

[0188] 다른 양상에서, 본원 발명은 암 (예를 들면, 혈액암, 예를 들면, 골수종 (예를 들면, 다발성 골수종 (MM), 예를 들면, 재발성 또는 불응성 MM))을 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 약제의 제조 또는 준비에서 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맙)의 효과량의 용도를 제공하고, 여기서 상기 방법은 적어도 9회의 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)의 효과량과 병용으로 항-CD38 항체를 포함하는 약제의 효과량을 개체에게 투여하되, (a) 항-TIGIT 길항제 항체가 3 주마다 1회 투여되고; 그리고 (b) 항-CD38 항체를 포함하는 약제가 1-3차 투약 주기 각각 동안 주 1회, 4-8차 투약 주기 각각 동안 3 주마다 1회, 그리고 9차 투약 주기에서 시작하여 4 주마다 1회 투여되는 단계를 포함한다.

[0189] 다른 양상에서, 본원 발명은 암 (예를 들면, 혈액암, 예를 들면, 골수종 (예를 들면, 다발성 골수종 (MM), 예를 들면, 재발성 또는 불응성 MM))을 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 약제의 제조 또는 준비에서 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)의 효과량 및 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맙)의 효과량의 용도를 제공하고, 여기서 상기 방법은 적어도 9회의 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 항-CD38 항체를 포함하는 약제의 효과량과 병용으로 항-TIGIT 길항제 항체를 포함하는 약제의 효과량을 개체에게 투여하되, (a) 항-TIGIT 길항제 항체를 포함하는 약제가 3 주마다 1회

투여되고; 그리고 (b) 항-CD38 항체를 포함하는 약제가 1-3차 투약 주기 각각 동안 주 1회, 4-8차 투약 주기 각각 동안 3 주마다 1회, 그리고 9차 투약 주기에서 시작하여 4 주마다 1회 투여되는 단계를 포함한다.

[0190] 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵)의 효과량은 3 주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 사이 (예를 들면, 약 30 mg 내지 약 1100 mg 사이, 예를 들면, 약 60 mg 내지 약 1000 mg 사이, 예를 들면, 약 100 mg 내지 약 900 mg 사이, 예를 들면, 약 200 mg 내지 약 800 mg 사이, 예를 들면, 약 300 mg 내지 약 800 mg 사이, 예를 들면, 약 400 mg 내지 약 800 mg 사이, 예를 들면, 약 400 mg 내지 약 750 mg 사이, 예를 들면, 약 450 mg 내지 약 750 mg 사이, 예를 들면, 약 500 mg 내지 약 700 mg 사이, 예를 들면, 약 550 mg 내지 약 650 mg 사이, 예를 들면, 600 mg $\pm$ 10 mg, 예를 들면, 600 $\pm$ 6 mg, 예를 들면, 600 $\pm$ 5 mg, 예를 들면, 600 $\pm$ 3 mg, 예를 들면, 600 $\pm$ 1 mg, 예를 들면, 600 $\pm$ 0.5 mg, 예를 들면, 600 mg)의 고정된 용량이다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵)의 효과량은 3 주마다 약 30 mg 내지 약 600 mg 사이 (예를 들면, 약 50 mg 내지 600 mg 사이, 예를 들면, 약 60 mg 내지 약 600 mg 사이, 예를 들면, 약 100 mg 내지 약 600 mg 사이, 예를 들면, 약 200 mg 내지 약 600 mg 사이, 예를 들면, 약 200 mg 내지 약 550 mg 사이, 예를 들면, 약 250 mg 내지 약 500 mg 사이, 예를 들면, 약 300 mg 내지 약 450 mg 사이, 예를 들면, 약 350 mg 내지 약 400 mg 사이, 예를 들면, 약 375 mg)의 고정된 용량이다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵)의 효과량은 3 주마다 약 600 mg의 고정된 용량이다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵)의 효과량은 600 mg의 고정된 용량이다.

[0191] 일부 양상에서, 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맵)의 효과량은 약 8 mg/kg 내지 약 24 mg/개체의 체중 kg 사이 (예를 들면, 약 8 mg/kg 내지 약 22 mg/kg 사이, 예를 들면, 약 10 mg/kg 내지 약 20 mg/kg 사이, 예를 들면, 약 10 mg/kg 내지 약 18 mg/kg 사이, 예를 들면, 약 12 mg/kg 내지 약 16 mg/kg 사이, 예를 들면, 약 16 $\pm$ 2 mg/kg, 약 16 $\pm$ 1 mg/kg, 약 16 $\pm$ 0.5 mg/kg, 약 16 $\pm$ 0.2 mg/kg, 또는 약 16 $\pm$ 0.1 mg/kg, 예를 들면, 약 16 mg/kg)의 용량이다. 일부 양상에서, 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맵)의 효과량은 약 16 mg/kg의 용량이다.

[0192] 본원 발명의 임의의 용도에서, (a) 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵)를 포함하는 약제 및 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맵), (b) 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맵)를 포함하는 약제 및 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵), 또는 (c) 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵)를 포함하는 약제 및 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맵)를 포함하는 약제는 적어도 9회의 투약 주기를 포함하는 투약 섭생 (예를 들면, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50회 또는 그 이상의 투약 주기)에서 투여된다. 다른 양상에서, 투약 섭생은 적어도 12회의 투약 주기를 포함한다. 다른 양상에서, 투약 섭생은 적어도 16회의 투약 주기를 포함한다. 일부 양상에서, (a) 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵)를 포함하는 약제 및 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맵), (b) 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맵)를 포함하는 약제 및 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵), 또는 (c) 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵)를 포함하는 약제 및 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맵)를 포함하는 약제의 투약 주기는 임상적 유의성의 상실 (예를 들면, 확증된 질환 진행, 약제 내성, 사망, 또는 받아들일 수 없는 독성)이 있을 때까지 계속된다. 일부 양상에서, 각 투약 주기의 길이는 약 18 내지 24 일 (예를 들면, 15 일, 16 일, 17 일, 18 일, 19 일, 20 일, 21 일, 22 일, 23 일, 또는 24 일)이다. 일부 양상에서, 각 투약 주기의 길이는 약 21 일이다.

[0193] 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵), 또는 이의 약제는 각 투약 주기의 대략 1일 자 (예를 들면, 1일 자 $\pm$ 1 일)에서 투여된다. 예를 들면, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵), 또는 이의 약제는 각 21 일 주기의 1일 자에 약 600 mg의 고정된 용량에서 (다시 말하면, 3 주마다 약 600 mg의 고정된 용량에서) 정맥내 투여된다. 다른 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵), 또는 이의 약제는 각 21 일 주기의 2일 자에 약 600 mg의 고정된 용량에서 (다시 말하면, 3 주마다 약 600 mg의 고정된 용량에서) 정맥내 투여된다. 유

사하게, 일부 양상에서, 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맙), 또는 이의 약제는 1-3차 투약 주기 각각의 대략 1일 자 (예를 들면, 1일 자 $\pm$ 1 일), 8일 자 (예를 들면, 8일 자 $\pm$ 1 일) 및 15일 자 (예를 들면, 15일 자 $\pm$ 1 일), 4-8차 투약 주기 각각의 대략 1일 자 (예를 들면, 1일 자 $\pm$ 1 일), 그리고 9차 투약 주기의 대략 1일 자 (예를 들면, 1일 자 $\pm$ 1 일)에 투여된다. 예를 들면, 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맙), 또는 이의 약제는 1차, 2차와 3차 투약 주기의 1일 자, 8일 자 및 15일 자 각각에; 4차, 5차, 6차, 7차 및 8차 투약 주기 각각의 1일 자에; 그리고 9차 투약 주기의 9일 자에 16 mg/kg의 용량으로 정맥내 투여된다. 일부 양상에서, 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맙), 또는 이의 약제는 9차 주기의 대략 1일 자에서 시작하여 4 주마다 1회 투여된다. 예를 들면, 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맙), 또는 이의 약제는 9차 투약 주기의 1일 자에, 10차 투약 주기의 8일 자에, 11차 투약 주기의 15일 자에, 13차 투약 주기의 1일 자에, 14차 투약 주기의 8일 자에, 15차 투약 주기의 15일 자에, 17차 투약 주기의 1일 자에, 그리고 그 후 4 주마다 1회, 16 mg/kg의 용량으로 정맥내 투여된다. 일부 양상에서, 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맙), 또는 이의 약제의 임의의 용량은 2회 분량으로 분할되고, 그리고 2 연속일의 코스에 걸쳐 개체에게 투여될 수 있다. 일부 양상에서, 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맙), 또는 이의 약제의 첫 번째 용량은 1차 주기의 1일 자 및 2일 자에 걸쳐 투여된다.

[0194] 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라글루맙), 또는 이의 약제 및 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맙), 또는 이의 약제가 동일자에 투여되는 것으로 예정될 때, 항-CD38 항체, 또는 이의 약제는 그 날에, 또는 그 다음 연속일에 투여된다. 따라서, 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라글루맙), 또는 이의 약제는 투약 주기의 1일 자에 개체에게 투여되고, 그리고 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맙), 또는 이의 약제는 투약 주기의 2일 자에 개체에게 투여된다. 다른 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라글루맙), 또는 이의 약제 및 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맙), 또는 이의 약제는 둘 모두 투약 주기의 1일 자에 개체에게 투여된다. 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라글루맙), 또는 이의 약제 및 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맙), 또는 이의 약제가 둘 모두 동일자에 개체에게 투여되는 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라글루맙), 또는 이의 약제는 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맙), 또는 이의 약제에 앞서 투여된다.

[0195] 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라글루맙)는 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맙)에 앞서 개체에게 투여된다. 일부 양상에서, 예를 들면, 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 이후에 및 항-CD38 항체의 투여 전, 상기 방법은 개재성 첫 번째 관찰 기간을 포함한다. 일부 양상에서, 상기 방법은 항-CD38 항체의 투여 이후에 두 번째 관찰 기간을 더욱 포함한다. 일부 양상에서, 상기 방법은 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 이후에 첫 번째 관찰 기간 및 항-CD38 항체의 투여 이후에 두 번째 관찰 기간 둘 모두를 포함한다. 일부 양상에서, 첫 번째와 두 번째 관찰 기간은 각각 길이에서 약 30 분 내지 약 60 분 사이이다. 첫 번째와 두 번째 관찰 기간이 각각 길이에서 약 60 분인 양상에서, 상기 방법은 첫 번째와 두 번째 관찰 기간 동안, 각각 항-TIGIT 길항제 항체 및 항-CD38 항체의 투여 후 약 30 $\pm$ 10 분에서 개체의 활력 징후 (예를 들면, 맥박수, 호흡률, 혈압 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다. 첫 번째와 두 번째 관찰 기간이 각각 길이에서 약 30 분인 양상에서, 상기 방법은 첫 번째와 두 번째 관찰 기간 동안, 각각 항-TIGIT 길항제 항체 및 항-CD38 항체의 투여 후 약 15 $\pm$ 10 분에서 개체의 활력 징후 (예를 들면, 맥박수, 호흡률, 혈압 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다.

[0196] 다른 양상에서, 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맙)는 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라글루맙)에 앞서 개체에게 투여된다. 일부 양상에서, 예를 들면, 항-CD38 항체의 투여 이후에 및 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 전, 상기 방법은 개재성 첫 번째 관찰 기간을 포함한다. 일부 양상에서, 상기 방법은 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 이후에 두 번째 관찰 기간을 포함한다. 일부 양상에서, 상기 방법은 항-CD38 항체의 투여 이후에 첫 번째 관찰 기간 및 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 이후에 두 번째 관찰 기간 둘 모두를 포함한다. 일부 양상에서, 첫 번째와 두 번째 관찰 기간은 각각 길이에서 약 30 분 내지 약 60 분 사이이다. 첫 번째와 두 번째 관찰 기간이 각각 길이에서 약 60 분인 양상에서, 상기 방법은 첫 번째와 두 번째 관찰 기간 동안, 각각 항-CD38 항체 및 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 후 약 30 $\pm$ 10 분에서 개체의 활력 징후 (예를 들면, 맥박수, 호흡률, 혈압 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다. 첫 번째와 두 번째 관찰 기간이 각각 길이에서 약 30 분인 양상에서, 상기 방법은 첫 번째와 두 번째 관찰 기간 동안, 각각 항-CD38 항체 및 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 후 약 15 $\pm$ 10 분에서 개체의 활력 징후 (예를

들면, 맥박수, 호흡률, 혈압 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다.

- [0197] 일부 양상에서, 상기 방법은 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맙), 또는 이의 약제의 각 투여에 앞서 코르티코스테로이드 (예를 들면, 메틸프레드니솔론), 해열제 (예를 들면, 아세트아미노펜) 및 항히스타민제 (예를 들면, 디펜히드라민) 중에서 한 가지 또는 그 이상을 개체에게 투여하는 단계를 더욱 포함한다. 일부 양상에서, 상기 방법과 용도는 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맙), 또는 이의 약제의 각 투여에 앞서 코르티코스테로이드 (예를 들면, 메틸프레드니솔론), 해열제 (예를 들면, 아세트아미노펜) 및 항히스타민제 (예를 들면, 디펜히드라민)을 개체에게 투여하는 단계를 더욱 포함한다. 예를 들면, 100 mg IV 메틸프레드니솔론, 650-1000 mg 경구 아세트아미노펜 및/또는 25-50 mg 경구 또는 IV 디펜히드라민이 항-CD38 항체, 또는 이의 약제의 투여보다 약 1 내지 3 시간 앞서 개체에게 투여된다. 다른 양상에서, 상기 방법은 투여 다음 날에 시작하여, 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맙)을 포함하는 약제, 또는 이의 약제의 투여 이후에 2일 각각에 코르티코스테로이드를 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들면, 20 mg 메틸프레드니솔론이 항-CD38 항체, 또는 이의 약제의 투여 이후에 1일 자 및 2일 자에 개체에게 투여된다.
- [0198] 다른 양상에서, 본원 발명은 재발성 또는 불응성 MM을 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 약제의 제조 또는 준비에서 티라골루맙을 제공하고, 여기서 상기 방법은 적어도 9회의 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 16 mg/kg의 다라투무맙과 병용으로 항-TIGIT 길항제 항체를 포함하는 600 mg의 약제를 개체에게 투여하되, (a) 항-TIGIT 길항제 항체를 포함하는 약제가 3 주마다 1회 투여되고; 그리고 (b) 다라투무맙이 1-3차 투약 주기 각각 동안 주 1회, 4-8차 투약 주기 각각 동안 3 주마다 1회, 그리고 9차 투약 주기에서 시작하여 4 주마다 1회 투여되는 단계를 포함한다. 일부 양상에서, 투약 섭생은 적어도 12회의 투약 주기를 포함한다. 다른 양상에서, 투약 섭생은 적어도 16회의 투약 주기를 포함한다.
- [0199] 다른 양상에서, 본원 발명은 재발성 또는 불응성 MM을 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 약제의 제조 또는 준비에서 다라투무맙을 제공하고, 여기서 상기 방법은 적어도 9회의 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 다라투무맙을 포함하는 16 mg/kg의 약제와 병용으로 600 mg의 티라골루맙을 개체에게 투여하되, (a) 티라골루맙 이 3 주마다 1회 투여되고; 그리고 (b) 다라투무맙을 포함하는 약제가 1-3차 투약 주기 각각 동안 주 1회, 4-8차 투약 주기 각각 동안 3 주마다 1회, 그리고 9차 투약 주기에서 시작하여 4 주마다 1회 투여되는 단계를 포함한다. 일부 양상에서, 투약 섭생은 적어도 12회의 투약 주기를 포함한다. 다른 양상에서, 투약 섭생은 적어도 16회의 투약 주기를 포함한다.
- [0200] 다른 양상에서, 본원 발명은 재발성 또는 불응성 MM을 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 약제의 제조 또는 준비에서 티라골루맙 및 다라투무맙을 제공하고, 여기서 상기 방법은 적어도 9회의 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 다라투무맙을 포함하는 16 mg/kg의 약제와 병용으로 항-TIGIT 길항제 항체를 포함하는 600 mg의 약제를 개체에게 투여하되, (a) 항-TIGIT 길항제 항체를 포함하는 약제가 3 주마다 1회 투여되고; 그리고 (b) 다라투무맙을 포함하는 약제가 1-3차 투약 주기 각각 동안 주 1회, 4-8차 투약 주기 각각 동안 3 주마다 1회, 그리고 9차 투약 주기에서 시작하여 4 주마다 1회 투여되는 단계를 포함한다. 일부 양상에서, 투약 섭생은 적어도 12회의 투약 주기를 포함한다. 다른 양상에서, 투약 섭생은 적어도 16회의 투약 주기를 포함한다.
- [0201] 본원에서 설명된 발명의 치료 방법과 용도는 다른 양상에서, 적어도 일차와 이차 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 설명된 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙) 및 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툽시맙)의 효과량을 암 (예를 들면, 혈액암, 예를 들면, 림프종 (예를 들면, 비호지킨 림프종 (NHL), 예를 들면, 재발성 또는 불응성 DLBCL 또는 재발성 또는 불응성 FL))을 앓는 개체에게 투여하되, (a) 항-TIGIT 길항제 항체가 3 주마다 1회 투여되고; 그리고 (b) 항-CD20 항체가 주 1회 투여되어, 개체를 치료하는 단계를 포함한다.
- [0202] 본원에서 설명된 발명의 치료 방법과 용도는 다른 양상에서, 적어도 일차, 이차와 삼차 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 설명된 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙) 및 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툽시맙)의 효과량을 암 (예를 들면, 혈액암, 예를 들면, 림프종 (예를 들면, 비호지킨 림프종 (NHL), 예를 들면, 재발성 또는 불응성 DLBCL 또는 재발성 또는 불응성 FL))을 앓는 개체에게 투여하되, (a) 항-TIGIT 길항제 항체가 3 주마다 1회 투여되고; 그리고 (b) 항-CD20 항체가 주 1회 투여되어, 개체를 치료하는 단계를 포함한다.
- [0203] 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)의 효과량은 3 주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 사이 (예를 들면, 약 30 mg 내지 약 1100 mg 사이, 예를 들면, 약 60 mg 내지 약 1000 mg 사이, 예를 들면, 약 100 mg 내지 약 900 mg 사이, 예를 들면, 약

200 mg 내지 약 800 mg 사이, 예를 들면, 약 300 mg 내지 약 800 mg 사이, 예를 들면, 약 400 mg 내지 약 800 mg 사이, 예를 들면, 약 400 mg 내지 약 750 mg 사이, 예를 들면, 약 450 mg 내지 약 750 mg 사이, 예를 들면, 약 500 mg 내지 약 700 mg 사이, 예를 들면, 약 550 mg 내지 약 650 mg 사이, 예를 들면, 600 mg $\pm$ 10 mg, 예를 들면, 600 $\pm$ 6 mg, 예를 들면, 600 $\pm$ 5 mg, 예를 들면, 600 $\pm$ 3 mg, 예를 들면, 600 $\pm$ 1 mg, 예를 들면, 600 $\pm$ 0.5 mg, 예를 들면, 600 mg)의 고정된 용량이다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)의 효과량은 3 주마다 약 30 mg 내지 약 600 mg 사이 (예를 들면, 약 50 mg 내지 600 mg 사이, 예를 들면, 약 60 mg 내지 약 600 mg 사이, 예를 들면, 약 100 mg 내지 약 600 mg 사이, 예를 들면, 약 200 mg 내지 약 600 mg 사이, 예를 들면, 약 200 mg 내지 약 550 mg 사이, 예를 들면, 약 250 mg 내지 약 500 mg 사이, 예를 들면, 약 300 mg 내지 약 450 mg 사이, 예를 들면, 약 350 mg 내지 약 400 mg 사이, 예를 들면, 약 375 mg)의 고정된 용량이다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)의 효과량은 3 주마다 약 600 mg의 고정된 용량이다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)의 효과량은 600 mg의 고정된 용량이다.

[0204] 일부 양상에서, 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툭시맙)의 효과량은 약 250 mg/m² 내지 약 500 mg/m² 사이 (예를 들면, 약 250 mg/m² 내지 약 450 mg/m² 사이, 예를 들면, 약 250 mg/m² 내지 약 400 mg/m² 사이, 예를 들면, 약 300 mg/m² 내지 약 400 mg/m² 사이, 예를 들면, 약 325 mg/m² 내지 약 400 mg/m² 사이, 예를 들면, 약 350 mg/m² 내지 약 400 mg/m² 사이, 예를 들면, 약 350 mg/m² 내지 약 375 mg/m² 사이, 예를 들면, 약 375 $\pm$ 2 mg/m², 약 375 $\pm$ 1 mg/m², 약 375 $\pm$ 0.5 mg/m², 약 375 $\pm$ 0.2 mg/m², 또는 약 375 $\pm$ 0.1 mg/m², 예를 들면, 약 375 mg/m²)의 용량이다. 일부 양상에서, 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툭시맙)의 효과량은 약 375 mg/m²의 용량이다.

[0205] 본원 발명의 임의의 방법과 용도에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙) 및 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툭시맙)은 적어도 일차와 이차 투약 주기 (예를 들면, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50회 또는 그 이상의 투약 주기)를 포함하는 투약 섭생에서 투여될 수 있다. 다른 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙) 및 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툭시맙)은 적어도 일차, 이차와 삼차 투약 주기 (예를 들면, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50회 또는 그 이상의 투약 주기)를 포함하는 투약 섭생에서 투여될 수 있다. 다른 양상에서, 투약 섭생은 적어도 12회의 투약 주기를 포함한다. 다른 양상에서, 투약 섭생은 적어도 16회의 투약 주기를 포함한다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙) 및 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툭시맙)의 투약 주기는 임상적 유의성의 상실 (예를 들면, 확증된 질환 진행, 약제 내성, 사망, 또는 받아들이 수 없는 독성)이 있을 때까지 계속된다. 일부 양상에서, 각 투약 주기의 길이는 약 18 내지 24 일 (예를 들면, 15 일, 16 일, 17 일, 18 일, 19 일, 20 일, 21 일, 22 일, 23 일, 또는 24 일)이다. 일부 양상에서, 각 투약 주기의 길이는 약 21 일이다.

[0206] 일부 양상에서, 투약 섭생의 각 투약 주기는 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)의 단일 용량을 포함한다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)는 각 투약 주기의 대략 1일 자 (예를 들면, 1일 자 $\pm$ 1 일)에서 투여된다. 예를 들면, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)는 각 21 일 주기의 1일 자에 약 600 mg의 고정된 용량에서 (다시 말하면, 3 주마다 약 600 mg의 고정된 용량에서) 정맥내 투여된다. 다른 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)는 각 21 일 주기의 2일 자에 약 600 mg의 고정된 용량에서 (다시 말하면, 3 주마다 약 600 mg의 고정된 용량에서) 정맥내 투여된다. 유사하게 다른 양상에서, 일차 투약 주기는 항-CD20 항체의 첫 번째 용량 (C1D1), 두 번째 용량 (C1D2) 및 세 번째 용량 (C1D3)을 포함하고; 그리고 이차 투약 주기는 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툭시맙)의 적어도 첫 번째 용량 (C2D1)을 포함한다. 일부 양상에서, 투약 섭생은 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툭시맙)의 총 4회 용량을 포함한다. 일부 양상에서, 상기 방법은 일차 투약 주기의 대략 1일 자 (예를 들면, 1일 자 $\pm$ 1

일)에 항-CD20 항체의 C1D1, 일차 투약 주기의 대략 8일 자 (예를 들면, 8일 자 $\pm$ 1 일)에 항-CD20 항체의 C1D2, 그리고 일차 투약 주기의 대략 15일 자 (예를 들면, 15일 자 $\pm$ 1 일)에 항-CD20 항체의 C1D3을 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들면, 항-CD20 항체의 C1D1은 일차 투약 주기의 1일 자에 375 mg/m^2 의 용량에서 개체에게 정맥내 투여되고, 항-CD20 항체의 C1D2는 일차 투약 주기의 8일 자에 375 mg/m^2 의 용량에서 개체에게 정맥내 투여되고, 그리고 항-CD20 항체의 C1D3은 일차 투약 주기의 15일 자에 375 mg/m^2 의 용량에서 개체에게 정맥내 투여된다. 일부 양상에서, 상기 방법은 이차 투약 주기의 대략 1일 자 (예를 들면, 1일 자 $\pm$ 1 일)에 항-CD20 항체의 C2D1을 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들면, 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툽시맵)의 C2D1은 이차 투약 주기의 1일 자에 375 mg/m^2 의 용량에서 개체에게 정맥내 투여된다. 일부 양상에서, 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툽시맵)의 임의의 C1D1, C1D2, C1D3 및 C2D1은 2회 분량으로 분할되고, 그리고 2 연속일의 코스에 걸쳐 개체에게 투여될 수 있다.

[0207] 다른 양상에서, 일차 투약 주기는 항-CD20 항체의 첫 번째 용량 (C1D1), 두 번째 용량 (C1D2) 및 세 번째 용량 (C1D3)을 포함하고; 이차 투약 주기는 항-CD20 항체의 첫 번째 용량 (C2D1), 두 번째 용량 (C2D2) 및 세 번째 용량 (C2D3)을 포함하고; 그리고 삼차 투약 주기는 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툽시맵)의 적어도 첫 번째 용량 (C3D1) 및 두 번째 용량 (C3D2)을 포함한다. 일부 양상에서, 투약 섭생은 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툽시맵)의 총 8회 용량을 포함한다. 일부 양상에서, 상기 방법은 일차 투약 주기의 대략 1일 자 (예를 들면, 1일 자 $\pm$ 1 일)에 항-CD20 항체의 C1D1, 일차 투약 주기의 대략 8일 자 (예를 들면, 8일 자 $\pm$ 1 일)에 항-CD20 항체의 C1D2, 그리고 일차 투약 주기의 대략 15일 자 (예를 들면, 15일 자 $\pm$ 1 일)에 항-CD20 항체의 C1D3을 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들면, 항-CD20 항체의 C1D1은 일차 투약 주기의 1일 자에 375 mg/m^2 의 용량에서 개체에게 정맥내 투여되고, 항-CD20 항체의 C1D2는 일차 투약 주기의 8일 자에 375 mg/m^2 의 용량에서 개체에게 정맥내 투여되고, 그리고 항-CD20 항체의 C1D3은 일차 투약 주기의 15일 자에 375 mg/m^2 의 용량에서 개체에게 정맥내 투여된다. 일부 양상에서, 상기 방법은 이차 투약 주기의 대략 1일 자 (예를 들면, 1일 자 $\pm$ 1 일)에 항-CD20 항체의 C2D1, 이차 투약 주기의 대략 8일 자 (예를 들면, 8일 자 $\pm$ 1 일)에 항-CD20 항체의 C2D2, 그리고 이차 투약 주기의 대략 15일 자 (예를 들면, 15일 자 $\pm$ 1 일)에 항-CD20 항체의 C2D3을 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들면, 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툽시맵)의 C2D1은 이차 투약 주기의 1일 자에 375 mg/m^2 의 용량에서 개체에게 정맥내 투여되고, C2D2는 이차 투약 주기의 8일 자에 375 mg/m^2 의 용량에서 개체에게 정맥내 투여되고, 그리고 C2D3은 이차 투약 주기의 15일 자에 375 mg/m^2 의 용량에서 개체에게 정맥내 투여된다. 일부 양상에서, 상기 방법은 삼차 투약 주기의 대략 1일 자 (예를 들면, 1일 자 $\pm$ 1 일)에 항-CD20 항체의 C3D1 및 삼차 투약 주기의 대략 8일 자 (예를 들면, 8일 자 $\pm$ 1 일)에 항-CD20 항체의 C3D2를 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들면, 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툽시맵)의 C3D1은 삼차 투약 주기의 1일 자에 375 mg/m^2 의 용량에서 개체에게 정맥내 투여되고, 그리고 C3D2는 삼차 투약 주기의 8일 자에 375 mg/m^2 의 용량에서 개체에게 정맥내 투여된다. 일부 양상에서, 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툽시맵)의 임의의 C1D1, C1D2, C1D3, C2D1, C2D2, C2D3, C3D1 및 C3D2는 2회 분량으로 분할되고, 그리고 2 연속일의 코스에 걸쳐 개체에게 투여될 수 있다.

[0208] 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵) 및 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툽시맵)는 둘 모두 동일자에 투여된다. 예를 들면, 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵) 및 항-CD20 항체는 둘 모두 1차와 2차 투약 주기 각각의 대략 1일 자 (예를 들면, 1일 자 $\pm$ 1 일)에 투여된다. 다른 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵) 및 항-CD20 항체는 둘 모두 1차, 2차와 3차 투약 주기 각각의 대략 1일 자 (예를 들면, 1일 자 $\pm$ 1 일)에 투여된다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵)는 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툽시맵)에 앞서 개체에게 투여된다. 일부 양상에서, 예를 들면, 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 이후에 및 항-CD20 항체의 투여 전, 상기 방법은 개재성 첫 번째 관찰 기간을 포함한다. 일부 양상에서, 상기 방법은 항-CD20 항체의 투여 이후에 두 번째 관찰 기간을 더욱 포함한다. 일부 양상에서, 상기 방법은 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 이후에 첫 번째 관찰 기간 및 항-CD20 항체의 투여 이후에 두 번째 관찰 기간 둘 모두를 포함한다. 일부 양상에서, 첫 번째와 두 번째 관찰 기간은 각각 길이에서 약 30 분 내지 약 60 분 사이이다. 첫 번째와 두 번째 관찰 기간이 각각 길이에서 약 60 분인 양상에서, 상기 방법은 첫 번째와 두 번째 관찰 기간 동안, 각각 항-TIGIT 길항제 항체 및 항-

CD20 항체의 투여 후 약 30 ± 10 분에서 개체의 활력 징후 (예를 들면, 맥박수, 호흡률, 혈압 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다. 첫 번째와 두 번째 관찰 기간이 각각 길이에서 약 30 분인 양상에서, 상기 방법은 첫 번째와 두 번째 관찰 기간 동안, 각각 항-TIGIT 길항제 항체 및 항-CD20 항체의 투여 후 약 15 ± 10 분에서 개체의 활력 징후 (예를 들면, 맥박수, 호흡률, 혈압 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다.

[0209] 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라글루맵) 및 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툽시맵)가 동일자에 투여되는 것으로 예정될 때, 항-CD20 항체는 그 날에 투여되고, 그리고 항-TIGIT 길항제 항체는 그 다음 연속일에 투여된다. 따라서, 일부 양상에서, 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툽시맵)는 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라글루맵)에 앞서 개체에게 투여된다. 예를 들면, 항-CD20 항체는 1일 자에 투여될 수 있고, 그리고 항-TIGIT 길항제 항체는 2일 자에 투여될 수 있다. 일부 양상에서, 항-CD20 항체의 투여 이후에 및 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 전, 상기 방법은 개체성 첫 번째 관찰 기간을 포함한다. 일부 양상에서, 상기 방법은 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 이후에 두 번째 관찰 기간을 포함한다. 일부 양상에서, 상기 방법은 항-CD20 항체의 투여 이후에 첫 번째 관찰 기간 및 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 이후에 두 번째 관찰 기간 둘 다를 포함한다. 일부 양상에서, 첫 번째와 두 번째 관찰 기간은 각각 길이에서 약 30 분 내지 약 60 분 사이이다. 첫 번째와 두 번째 관찰 기간이 각각 길이에서 약 60 분인 양상에서, 상기 방법은 첫 번째와 두 번째 관찰 기간 동안, 각각 항-CD20 항체 및 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 후 약 30 ± 10 분에서 개체의 활력 징후 (예를 들면, 맥박수, 호흡률, 혈압 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다. 첫 번째와 두 번째 관찰 기간이 각각 길이에서 약 30 분인 양상에서, 상기 방법은 첫 번째와 두 번째 관찰 기간 동안, 각각 항-CD20 항체 및 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 후 약 15 ± 10 분에서 개체의 활력 징후 (예를 들면, 맥박수, 호흡률, 혈압 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다.

[0210] 다른 양상에서, 본원 발명은 적어도 일차와 이차 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 600 mg의 고정된 용량에서 티라글루맵 및 375 mg/m²의 용량에서 리툽시맵을 개체에게 투여하되, 각 투약 주기의 길이가 21 일이고, 그리고 (a) 각 투약 주기가 각 투약 주기의 대략 1일 자에 투여된 티라글루맵의 단일 용량을 포함하고; (b) 일차 투약 주기가 리툽시맵의 첫 번째 용량 (C1D1), 두 번째 용량 (C1D2) 및 세 번째 용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3이 일차 투약 주기의 대략 1일 자, 8일 자 및 15일 자에, 각각 투여되고; 그리고 (c) 이차 투약 주기가 이차 투약 주기의 대략 1일 자에 투여된 리툽시맵의 단일 용량을 더욱 포함하고, 그리고 상기 투약 섭생이 리툽시맵의 총 4회 용량을 포함함으로써, 재발성 또는 불응성 NHL을 앓는 개체를 치료하는 방법을 제공한다.

[0211] 다른 양상에서, 본원 발명은 일차, 이차와 삼차 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 600 mg의 고정된 용량에서 티라글루맵 및 375 mg/m²의 용량에서 리툽시맵을 개체에게 투여하되, 각 투약 주기의 길이가 21 일이고, 그리고 (a) 각 투약 주기가 각 투약 주기의 대략 1일 자에 투여된 티라글루맵의 단일 용량을 포함하고; (b) 일차 투약 주기가 리툽시맵의 첫 번째 용량 (C1D1), 두 번째 용량 (C1D2) 및 세 번째 용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3이 일차 투약 주기의 대략 1일 자, 8일 자 및 15일 자에, 각각 투여되고; (c) 이차 투약 주기가 이차 투약 주기의 대략 1일 자, 8일 자 및 15일 자에 투여된 리툽시맵의 첫 번째 용량 (C2D1), 두 번째 용량 (C2D2) 및 세 번째 용량 (C2D3)을 더욱 포함하고; 그리고 (d) 삼차 투약 주기가 리툽시맵의 첫 번째 용량 (C3D1) 및 두 번째 용량 (C3D2)을 더욱 포함하고, 여기서 C3D1 및 C3D2가 삼차 투약 주기의 대략 1일 자 및 8일 자에, 각각 투여되고, 그리고 상기 투약 섭생이 리툽시맵의 총 8회 용량을 포함함으로써, 재발성 또는 불응성 NHL을 앓는 개체를 치료하는 방법을 제공한다.

[0212] 다른 양상에서, 본원 발명은 암 (예를 들면, 혈액암, 예를 들면, 림프종 (예를 들면, 비호지킨 림프종 (NHL), 예를 들면, 재발성 또는 불응성 DLBCL 또는 재발성 또는 불응성 FL))을 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라글루맵) 및 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툽시맵)를 제공하고, 여기서 상기 방법은 적어도 일차와 이차 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 설명된 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라글루맵) 및 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툽시맵)의 효과량을 개체에게 투여하되, (a) 항-TIGIT 길항제 항체가 3 주마다 1회 투여되고; 그리고 (b) 항-CD20 항체가 주 1회 투여되는 단계를 포함한다. 일부 양상에서, 투약 섭생은 적어도 12회의 투약 주기를 포함한다. 일부 양상에서, 투약 섭생은 적어도 16회의 투약 주기를 포함한다.

[0213] 다른 양상에서, 본원 발명은 암 (예를 들면, 혈액암, 예를 들면, 림프종 (예를 들면, 비호지킨 림프종 (NHL), 예를 들면, 재발성 또는 불응성 DLBCL 또는 재발성 또는 불응성 FL))을 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을

위한 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵) 및 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툭시맵)를 제공하고, 여기서 상기 방법은 적어도 일차, 이차와 삼차 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 설명된 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵) 및 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툭시맵)의 효과량을 개체에게 투여하되, (a) 항-TIGIT 길항제 항체가 3 주마다 1회 투여되고; 그리고 (b) 항-CD20 항체가 주 1회 투여되어, 개체를 치료하는 단계를 포함한다. 일부 양상에서, 투약 섭생은 적어도 16회의 투약 주기를 포함한다.

[0214] 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵)의 효과량은 3 주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 사이 (예를 들면, 약 30 mg 내지 약 1100 mg 사이, 예를 들면, 약 60 mg 내지 약 1000 mg 사이, 예를 들면, 약 100 mg 내지 약 900 mg 사이, 예를 들면, 약 200 mg 내지 약 800 mg 사이, 예를 들면, 약 300 mg 내지 약 800 mg 사이, 예를 들면, 약 400 mg 내지 약 800 mg 사이, 예를 들면, 약 400 mg 내지 약 750 mg 사이, 예를 들면, 약 450 mg 내지 약 750 mg 사이, 예를 들면, 약 500 mg 내지 약 700 mg 사이, 예를 들면, 약 550 mg 내지 약 650 mg 사이, 예를 들면, 600 mg $\pm$ 10 mg, 예를 들면, 600 $\pm$ 6 mg, 예를 들면, 600 $\pm$ 5 mg, 예를 들면, 600 $\pm$ 3 mg, 예를 들면, 600 $\pm$ 1 mg, 예를 들면, 600 $\pm$ 0.5 mg, 예를 들면, 600 mg)의 고정된 용량이다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵)의 효과량은 3 주마다 약 30 mg 내지 약 600 mg 사이 (예를 들면, 약 50 mg 내지 600 mg 사이, 예를 들면, 약 60 mg 내지 약 600 mg 사이, 예를 들면, 약 100 mg 내지 약 600 mg 사이, 예를 들면, 약 200 mg 내지 약 600 mg 사이, 예를 들면, 약 200 mg 내지 약 550 mg 사이, 예를 들면, 약 250 mg 내지 약 500 mg 사이, 예를 들면, 약 300 mg 내지 약 450 mg 사이, 예를 들면, 약 350 mg 내지 약 400 mg 사이, 예를 들면, 약 375 mg)의 고정된 용량이다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵)의 효과량은 3 주마다 약 600 mg의 고정된 용량이다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵)의 효과량은 600 mg의 고정된 용량이다.

[0215] 일부 양상에서, 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툭시맵)의 효과량은 약 250 mg/m² 내지 약 500 mg/m² 사이 (예를 들면, 약 250 mg/m² 내지 약 450 mg/m² 사이, 예를 들면, 약 250 mg/m² 내지 약 400 mg/m² 사이, 예를 들면, 약 300 mg/m² 내지 약 400 mg/m² 사이, 예를 들면, 약 325 mg/m² 내지 약 400 mg/m² 사이, 예를 들면, 약 350 mg/m² 내지 약 400 mg/m² 사이, 예를 들면, 약 350 mg/m² 내지 약 375 mg/m² 사이, 예를 들면, 약 375 $\pm$ 2 mg/m², 약 375 $\pm$ 1 mg/m², 약 375 $\pm$ 0.5 mg/m², 약 375 $\pm$ 0.2 mg/m², 또는 약 375 $\pm$ 0.1 mg/m², 예를 들면, 약 375 mg/m²)의 용량이다. 일부 양상에서, 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툭시맵)의 효과량은 약 375 mg/m²의 용량이다.

[0216] 본원 발명의 임의의 용도에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵) 및 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툭시맵)은 적어도 일차와 이차 투약 주기 (예를 들면, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50회 또는 그 이상의 투약 주기)를 포함하는 투약 섭생에서 투여된다. 다른 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵) 및 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툭시맵)은 적어도 일차, 이차와 삼차 투약 주기 (예를 들면, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50회 또는 그 이상의 투약 주기)를 포함하는 투약 섭생에서 투여된다.

[0217] 다른 양상에서, 투약 섭생은 적어도 12회의 투약 주기를 포함한다. 다른 양상에서, 투약 섭생은 적어도 16회의 투약 주기를 포함한다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵) 및 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툭시맵)의 투약 주기는 임상적 유의성의 상실 (예를 들면, 확진된 질환 진행, 약제 내성, 사망, 또는 받아들이 수 없는 독성)이 있을 때까지 계속된다. 일부 양상에서, 각 투약 주기의 길이는 약 18 내지 24 일 (예를 들면, 15 일, 16 일, 17 일, 18 일, 19 일, 20 일, 21 일, 22 일, 23 일, 또는 24 일)이다. 일부 양상에서, 각 투약 주기의 길이는 약 21 일이다.

[0218] 일부 양상에서, 투약 섭생의 각 투약 주기는 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵)의 단일 용량을 포함한다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵)는 각 투약 주기의 대략 1일 자 (예를 들면, 1일 자 $\pm$ 1 일)에서 투여된다. 예를 들면, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개

시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵)는 각 21 일 주기의 1일 자에 약 600 mg의 고정된 용량에서 (다시 말하면, 3 주마다 약 600 mg의 고정된 용량에서) 정맥내 투여된다. 다른 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵)는 각 21 일 주기의 2일 자에 약 600 mg의 고정된 용량에서 (다시 말하면, 3 주마다 약 600 mg의 고정된 용량에서) 정맥내 투여된다. 유사하게 다른 양상에서, 일차 투약 주기는 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툭시맵)의 첫 번째 용량 (C1D1), 두 번째 용량 (C1D2) 및 세 번째 용량 (C1D3)을 포함하고; 그리고 이차 투약 주기는 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툭시맵)의 적어도 첫 번째 용량 (C2D1)을 포함한다. 일부 양상에서, 투약 섭생은 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툭시맵)의 총 4회 용량을 포함한다. 일부 양상에서, 상기 방법은 일차 투약 주기의 대략 1일 자 (예를 들면, 1일 자 $\pm$ 1 일)에 항-CD20 항체의 C1D1, 일차 투약 주기의 대략 8일 자 (예를 들면, 8일 자 $\pm$ 1 일)에 항-CD20 항체의 C1D2, 그리고 일차 투약 주기의 대략 15일 자 (예를 들면, 15일 자 $\pm$ 1 일)에 항-CD20 항체의 C1D3을 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들면, 항-CD20 항체의 C1D1은 일차 투약 주기의 1일 자에 375 mg/m²의 용량에서 개체에게 정맥내 투여되고, 항-CD20 항체의 C1D2는 일차 투약 주기의 8일 자에 375 mg/m²의 용량에서 개체에게 정맥내 투여되고, 그리고 항-CD20 항체의 C1D3은 일차 투약 주기의 15일 자에 375 mg/m²의 용량에서 개체에게 정맥내 투여된다. 일부 양상에서, 상기 방법은 이차 투약 주기의 대략 1일 자 (예를 들면, 1일 자 $\pm$ 1 일)에 항-CD20 항체의 C2D1을 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들면, 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툭시맵)의 C2D1은 이차 투약 주기의 1일 자에 375 mg/m²의 용량에서 개체에게 정맥내 투여된다. 일부 양상에서, 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툭시맵)의 임의의 C1D1, C1D2, C1D3 및 C2D1은 2회 분량으로 분할되고, 그리고 2 연속일의 코스에 걸쳐 개체에게 투여될 수 있다.

[0219] 다른 양상에서, 일차 투약 주기는 항-CD20 항체의 첫 번째 용량 (C1D1), 두 번째 용량 (C1D2) 및 세 번째 용량 (C1D3)을 포함하고; 이차 투약 주기는 항-CD20 항체의 첫 번째 용량 (C2D1), 두 번째 용량 (C2D2) 및 세 번째 용량 (C2D3)을 포함하고; 그리고 삼차 투약 주기는 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툭시맵)의 적어도 첫 번째 용량 (C3D1) 및 두 번째 용량 (C3D2)을 포함한다. 일부 양상에서, 투약 섭생은 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툭시맵)의 총 8회 용량을 포함한다. 일부 양상에서, 상기 방법은 일차 투약 주기의 대략 1일 자 (예를 들면, 1일 자 $\pm$ 1 일)에 항-CD20 항체의 C1D1, 일차 투약 주기의 대략 8일 자 (예를 들면, 8일 자 $\pm$ 1 일)에 항-CD20 항체의 C1D2, 그리고 일차 투약 주기의 대략 15일 자 (예를 들면, 15일 자 $\pm$ 1 일)에 항-CD20 항체의 C1D3을 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들면, 항-CD20 항체의 C1D1은 일차 투약 주기의 1일 자에 375 mg/m²의 용량에서 개체에게 정맥내 투여되고, 항-CD20 항체의 C1D2는 일차 투약 주기의 8일 자에 375 mg/m²의 용량에서 개체에게 정맥내 투여되고, 그리고 항-CD20 항체의 C1D3은 일차 투약 주기의 15일 자에 375 mg/m²의 용량에서 개체에게 정맥내 투여된다. 일부 양상에서, 상기 방법은 이차 투약 주기의 대략 1일 자 (예를 들면, 1일 자 $\pm$ 1 일)에 항-CD20 항체의 C2D1, 이차 투약 주기의 대략 8일 자 (예를 들면, 8일 자 $\pm$ 1 일)에 항-CD20 항체의 C2D2, 그리고 이차 투약 주기의 대략 15일 자 (예를 들면, 15일 자 $\pm$ 1 일)에 항-CD20 항체의 C2D3을 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들면, 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툭시맵)의 C2D1은 이차 투약 주기의 1일 자에 375 mg/m²의 용량에서 개체에게 정맥내 투여되고, C2D2는 이차 투약 주기의 8일 자에 375 mg/m²의 용량에서 개체에게 정맥내 투여되고, 그리고 C2D3은 이차 투약 주기의 15일 자에 375 mg/m²의 용량에서 개체에게 정맥내 투여된다. 일부 양상에서, 상기 방법은 삼차 투약 주기의 대략 1일 자 (예를 들면, 1일 자 $\pm$ 1 일)에 항-CD20 항체의 C3D1 및 삼차 투약 주기의 대략 8일 자 (예를 들면, 8일 자 $\pm$ 1 일)에 항-CD20 항체의 C3D2를 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들면, 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툭시맵)의 C3D1은 삼차 투약 주기의 1일 자에 375 mg/m²의 용량에서 개체에게 정맥내 투여되고, 그리고 C3D2는 삼차 투약 주기의 8일 자에 375 mg/m²의 용량에서 개체에게 정맥내 투여된다. 일부 양상에서, 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툭시맵)의 임의의 C1D1, C1D2, C1D3, C2D1, C2D2, C2D3, C3D1 및 C3D2는 2회 분량으로 분할되고, 그리고 2 연속일의 코스에 걸쳐 개체에게 투여될 수 있다.

[0220] 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵) 및 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툭시맵)는 둘 모두 동일자에 투여된다. 예를 들면, 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵) 및 항-CD20 항체는 둘 모두 1차와 2차 투약 주기 각각의 대략 1일 자 (예를 들면, 1일 자 $\pm$ 1 일)에 투여된다. 다른 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵) 및 항-CD20 항체는 둘 모두 1차, 2차와 3차 투약 주기 각각의 대략 1일 자 (예를 들면,

1일 자 $\pm$ 1 일)에 투여된다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵)는 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툽시맵)에 앞서 개체에게 투여된다. 일부 양상에서, 예를 들면, 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 이후에 및 항-CD20 항체의 투여 전, 상기 방법은 개체성 첫 번째 관찰 기간을 포함한다. 일부 양상에서, 상기 방법은 항-CD20 항체의 투여 이후에 두 번째 관찰 기간을 더욱 포함한다. 일부 양상에서, 상기 방법은 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 이후에 첫 번째 관찰 기간 및 항-CD20 항체의 투여 이후에 두 번째 관찰 기간 둘 모두를 포함한다. 일부 양상에서, 첫 번째와 두 번째 관찰 기간은 각각 길이에서 약 30 분 내지 약 60 분 사이이다. 첫 번째와 두 번째 관찰 기간이 각각 길이에서 약 60 분인 양상에서, 상기 방법은 첫 번째와 두 번째 관찰 기간 동안, 각각 항-TIGIT 길항제 항체 및 항-CD20 항체의 투여 후 약 30 ± 10 분에서 개체의 활력 징후 (예를 들면, 맥박수, 호흡률, 혈압 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다. 첫 번째와 두 번째 관찰 기간이 각각 길이에서 약 30 분인 양상에서, 상기 방법은 첫 번째와 두 번째 관찰 기간 동안, 각각 항-TIGIT 길항제 항체 및 항-CD20 항체의 투여 후 약 15 ± 10 분에서 개체의 활력 징후 (예를 들면, 맥박수, 호흡률, 혈압 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다.

[0221] 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵) 및 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툽시맵)가 동일자에 투여되는 것으로 예정될 때, 항-CD20 항체는 그 날에 투여되고, 그리고 항-TIGIT 길항제 항체는 그 다음 연속일에 투여된다. 따라서, 일부 양상에서, 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툽시맵)는 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵)에 앞서 개체에게 투여된다. 예를 들면, 항-CD20 항체는 1일 자에 투여되고, 그리고 항-TIGIT 길항제 항체는 2일 자에 투여된다. 일부 양상에서, 항-CD20 항체의 투여 이후에 및 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 전, 상기 방법은 개체성 첫 번째 관찰 기간을 포함한다. 일부 양상에서, 상기 방법은 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 이후에 두 번째 관찰 기간을 포함한다. 일부 양상에서, 상기 방법은 항-CD20 항체의 투여 이후에 첫 번째 관찰 기간 및 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 이후에 두 번째 관찰 기간 둘 모두를 포함한다. 일부 양상에서, 첫 번째와 두 번째 관찰 기간은 각각 길이에서 약 30 분 내지 약 60 분 사이이다. 첫 번째와 두 번째 관찰 기간이 각각 길이에서 약 60 분인 양상에서, 상기 방법은 첫 번째와 두 번째 관찰 기간 동안, 각각 항-CD20 항체 및 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 후 약 30 ± 10 분에서 개체의 활력 징후 (예를 들면, 맥박수, 호흡률, 혈압 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다. 첫 번째와 두 번째 관찰 기간이 각각 길이에서 약 30 분인 양상에서, 상기 방법은 첫 번째와 두 번째 관찰 기간 동안, 각각 항-CD20 항체 및 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 후 약 15 ± 10 분에서 개체의 활력 징후 (예를 들면, 맥박수, 호흡률, 혈압 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다.

[0222] 다른 양상에서, 본원 발명은 재발성 또는 불응성 NHL을 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 티라골루맵 및 리툽시맵을 제공하고, 여기서 상기 방법은 적어도 일차와 이차 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 600 mg의 고정된 용량에서 티라골루맵 및 375 mg/m^2 의 용량에서 리툽시맵을 개체에게 투여하되, 각 투약 주기의 길이가 21 일이고, 그리고 (a) 각 투약 주기가 각 투약 주기의 대략 1일 자에 투여된 티라골루맵의 단일 용량을 포함하고; (b) 일차 투약 주기가 리툽시맵의 첫 번째 용량 (C1D1), 두 번째 용량 (C1D2) 및 세 번째 용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3이 일차 투약 주기의 대략 1일 자, 8일 자 및 15일 자에, 각각 투여되고; 그리고 (c) 이차 투약 주기가 이차 투약 주기의 대략 1일 자에 투여된 리툽시맵의 단일 용량을 더욱 포함하고, 그리고 상기 투약 섭생이 리툽시맵의 총 4회 용량을 포함하는 단계를 포함한다. 일부 양상에서, 투약 섭생은 적어도 12회의 투약 주기를 포함한다. 일부 양상에서, 투약 섭생은 적어도 16회의 투약 주기를 포함한다.

[0223] 다른 양상에서, 본원 발명은 재발성 또는 불응성 NHL을 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 티라골루맵 및 리툽시맵을 제공하고, 여기서 상기 방법은 적어도 일차, 이차와 삼차 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 600 mg의 고정된 용량에서 티라골루맵 및 375 mg/m^2 의 용량에서 리툽시맵을 개체에게 투여하되, 각 투약 주기의 길이가 21 일이고, 그리고 (a) 각 투약 주기가 각 투약 주기의 대략 1일 자에 투여된 티라골루맵의 단일 용량을 포함하고; (b) 일차 투약 주기가 리툽시맵의 첫 번째 용량 (C1D1), 두 번째 용량 (C1D2) 및 세 번째 용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3이 일차 투약 주기의 대략 1일 자, 8일 자 및 15일 자에, 각각 투여되고; (c) 이차 투약 주기가 이차 투약 주기의 대략 1일 자, 8일 자 및 15일 자에 투여된 리툽시맵의 첫 번째 용량 (C2D1), 두 번째 용량 (C2D2) 및 세 번째 용량 (C2D3)을 더욱 포함하고; 그리고 (d) 삼차 투약 주기가 리툽시맵의 첫 번째 용량 (C3D1) 및 두 번째 용량 (C3D2)을 더욱 포함하고, 여기서 C3D1 및 C3D2가 삼차 투약 주기의 대략 1일 자 및 8일 자에, 각각 투여되고, 그리고 상기 투약 섭생이 리툽시맵의 총 8회 용량을 포함하는 단계를 포함한다. 일부 양상에서, 투약 섭생은 적어도 12회의 투약 주기를 포함한다. 일부 양상에서, 투약 섭생은 적어도 16회의 투약 주기를 포함한다.

- [0224] 다른 양상에서, 본원 발명은 암 (예를 들면, 혈액암, 예를 들면, 골수종 (예를 들면, 다발성 골수종 (MM), 예를 들면, 재발성 또는 불응성 MM) 또는 림프종 (예를 들면, 비호지킨 림프종 (NHL), 예를 들면, 재발성 또는 불응성 DLBCL 또는 재발성 또는 불응성 FL))을 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 약제의 제조 또는 준비에서 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵)를 제공하고, 여기서 상기 방법은 적어도 일차와 이차 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툭시맵)와 병용으로 항-TIGIT 길항제 항체를 포함하는 약제의 효과량을 개체에게 투여하되, (a) 항-TIGIT 길항제 항체를 포함하는 약제가 3 주마다 1회 투여되고; 그리고 (b) 항-CD20 항체가 주 1회 투여되는 단계를 포함한다. 일부 양상에서, 투약 섭생은 적어도 12회의 투약 주기를 포함한다. 일부 양상에서, 투약 섭생은 적어도 16회의 투약 주기를 포함한다.
- [0225] 다른 양상에서, 본원 발명은 암 (예를 들면, 혈액암, 예를 들면, 골수종 (예를 들면, 다발성 골수종 (MM), 예를 들면, 재발성 또는 불응성 MM) 또는 림프종 (예를 들면, 비호지킨 림프종 (NHL), 예를 들면, 재발성 또는 불응성 DLBCL 또는 재발성 또는 불응성 FL))을 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 약제의 제조 또는 준비에서 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵)를 제공하고, 여기서 상기 방법은 적어도 일차, 이차와 삼차 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툭시맵)와 병용으로 항-TIGIT 길항제 항체를 포함하는 약제의 효과량을 개체에게 투여하되, (a) 항-TIGIT 길항제 항체를 포함하는 약제가 3 주마다 1회 투여되고; 그리고 (b) 항-CD20 항체가 주 1회 투여되는 단계를 포함한다. 일부 양상에서, 투약 섭생은 적어도 12회의 투약 주기를 포함한다. 일부 양상에서, 투약 섭생은 적어도 16회의 투약 주기를 포함한다.
- [0226] 다른 양상에서, 본원 발명은 암 (예를 들면, 혈액암, 예를 들면, 림프종 (예를 들면, 비호지킨 림프종 (NHL), 예를 들면, 재발성 또는 불응성 DLBCL 또는 재발성 또는 불응성 FL))을 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 약제의 제조 또는 준비에서 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툭시맵)를 제공하고, 여기서 상기 방법은 적어도 일차와 이차 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툭시맵)를 포함하는 약제와 병용으로 항-TIGIT 길항제 항체의 효과량을 개체에게 투여하되, (a) 항-TIGIT 길항제 항체가 3 주마다 1회 투여되고; 그리고 (b) 항-CD20 항체를 포함하는 약제가 주 1회 투여되는 단계를 포함한다. 일부 양상에서, 투약 섭생은 적어도 12회의 투약 주기를 포함한다. 일부 양상에서, 투약 섭생은 적어도 16회의 투약 주기를 포함한다.
- [0227] 다른 양상에서, 본원 발명은 암 (예를 들면, 혈액암, 예를 들면, 림프종 (예를 들면, 비호지킨 림프종 (NHL), 예를 들면, 재발성 또는 불응성 DLBCL 또는 재발성 또는 불응성 FL))을 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 약제의 제조 또는 준비에서 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툭시맵)를 제공하고, 여기서 상기 방법은 적어도 일차, 이차와 삼차 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툭시맵)를 포함하는 약제와 병용으로 항-TIGIT 길항제 항체의 효과량을 개체에게 투여하되, (a) 항-TIGIT 길항제 항체가 3 주마다 1회 투여되고; 그리고 (b) 항-CD20 항체를 포함하는 약제가 주 1회 투여되는 단계를 포함한다. 일부 양상에서, 투약 섭생은 적어도 12회의 투약 주기를 포함한다. 일부 양상에서, 투약 섭생은 적어도 16회의 투약 주기를 포함한다.
- [0228] 다른 양상에서, 본원 발명은 암 (예를 들면, 혈액암, 예를 들면, 림프종 (예를 들면, 비호지킨 림프종 (NHL), 예를 들면, 재발성 또는 불응성 DLBCL 또는 재발성 또는 불응성 FL))을 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 약제의 제조 또는 준비에서 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵) 및 항-CD20 길항제 항체 (예를 들면, 리툭시맵)를 제공하고, 여기서 상기 방법은 적어도 일차와 이차 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 항-TIGIT 길항제 항체를 포함하는 약제 및 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툭시맵)를 포함하는 약제의 효과량을 개체에게 투여하되, (a) 항-TIGIT 길항제 항체를 포함하는 약제가 3 주마다 1회 투여되고; 그리고 (b) 항-CD20 항체를 포함하는 약제가 주 1회 투여되는 단계를 포함한다. 일부 양상에서, 투약 섭생은 적어도 12회의 투약 주기를 포함한다. 일부 양상에서, 투약 섭생은 적어도 16회의 투약 주기를 포함한다.
- [0229] 다른 양상에서, 본원 발명은 암 (예를 들면, 혈액암, 예를 들면, 림프종 (예를 들면, 비호지킨 림프종 (NHL), 예를 들면, 재발성 또는 불응성 DLBCL 또는 재발성 또는 불응성 FL))을 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 약제의 제조 또는 준비에서 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵) 및 항-CD20 길항제 항체 (예를 들면, 리툭시맵)를 제공하고, 여기서 상기 방법은 적어도 일차, 이차와 삼차 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 항-TIGIT 길항제 항체를 포함하는 약제 및 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툭시맵)를 포함하는 약제의 효과량을 개체에게 투여하되, (a) 항-TIGIT 길항제 항체를 포함하

는 약제가 3 주마다 1회 투여되고; 그리고 (b) 항-CD20 항체를 포함하는 약제가 주 1회 투여되는 단계를 포함한다. 일부 양상에서, 투약 섭생은 적어도 12회의 투약 주기를 포함한다. 일부 양상에서, 투약 섭생은 적어도 16 회의 투약 주기를 포함한다.

[0230] 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)의 효과량은 3 주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 사이 (예를 들면, 약 30 mg 내지 약 1100 mg 사이, 예를 들면, 약 60 mg 내지 약 1000 mg 사이, 예를 들면, 약 100 mg 내지 약 900 mg 사이, 예를 들면, 약 200 mg 내지 약 800 mg 사이, 예를 들면, 약 300 mg 내지 약 800 mg 사이, 예를 들면, 약 400 mg 내지 약 800 mg 사이, 예를 들면, 약 400 mg 내지 약 750 mg 사이, 예를 들면, 약 450 mg 내지 약 750 mg 사이, 예를 들면, 약 500 mg 내지 약 700 mg 사이, 예를 들면, 약 550 mg 내지 약 650 mg 사이, 예를 들면, 600 mg $\pm$ 10 mg, 예를 들면, 600 $\pm$ 6 mg, 예를 들면, 600 $\pm$ 5 mg, 예를 들면, 600 $\pm$ 3 mg, 예를 들면, 600 $\pm$ 1 mg, 예를 들면, 600 $\pm$ 0.5 mg, 예를 들면, 600 mg)의 고정된 용량이다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)의 효과량은 3 주마다 약 30 mg 내지 약 600 mg 사이 (예를 들면, 약 50 mg 내지 600 mg 사이, 예를 들면, 약 60 mg 내지 약 600 mg 사이, 예를 들면, 약 100 mg 내지 약 600 mg 사이, 예를 들면, 약 200 mg 내지 약 600 mg 사이, 예를 들면, 약 200 mg 내지 약 550 mg 사이, 예를 들면, 약 250 mg 내지 약 500 mg 사이, 예를 들면, 약 300 mg 내지 약 450 mg 사이, 예를 들면, 약 350 mg 내지 약 400 mg 사이, 예를 들면, 약 375 mg)의 고정된 용량이다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)의 효과량은 3 주마다 약 600 mg의 고정된 용량이다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)의 효과량은 600 mg의 고정된 용량이다.

[0231] 일부 양상에서, 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툭시맙)의 효과량은 약 250 mg/m² 내지 약 500 mg/m² 사이 (예를 들면, 약 250 mg/m² 내지 약 450 mg/m² 사이, 예를 들면, 약 250 mg/m² 내지 약 400 mg/m² 사이, 예를 들면, 약 300 mg/m² 내지 약 400 mg/m² 사이, 예를 들면, 약 325 mg/m² 내지 약 400 mg/m² 사이, 예를 들면, 약 350 mg/m² 내지 약 400 mg/m² 사이, 예를 들면, 약 350 mg/m² 내지 약 375 mg/m² 사이, 예를 들면, 약 375 $\pm$ 2 mg/m², 약 375 $\pm$ 1 mg/m², 약 375 $\pm$ 0.5 mg/m², 약 375 $\pm$ 0.2 mg/m², 또는 약 375 $\pm$ 0.1 mg/m², 예를 들면, 약 375 mg/m²)의 용량이다. 일부 양상에서, 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툭시맙)의 효과량은 약 375 mg/m²의 용량이다.

[0232] 본원 발명의 임의의 용도에서, (a) 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툭시맙) 및 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)를 포함하는 약제, (b) 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙) 및 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툭시맙)를 포함하는 약제, 또는 (c) 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)를 포함하는 약제 및 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툭시맙)를 포함하는 약제는 적어도 일차와 이차 투약 주기 (예를 들면, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50회 또는 그 이상의 투약 주기)를 포함하는 투약 섭생에서 투여된다. 다른 양상에서, (a) 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툭시맙) 및 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)를 포함하는 약제, (b) 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙) 및 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툭시맙)를 포함하는 약제, 또는 (c) 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)를 포함하는 약제 및 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툭시맙)를 포함하는 약제는 적어도 일차, 이차와 삼차 투약 주기 (예를 들면, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50회 또는 그 이상의 투약 주기)를 포함하는 투약 섭생에서 투여된다. 다른 양상에서, 투약 섭생은 적어도 12회의 투약 주기를 포함한다. 다른 양상에서, 투약 섭생은 적어도 16회의 투약 주기를 포함한다. 일부 양상에서, (a) 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툭시맙) 및 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)를 포함하는 약제, (b) 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙) 및 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툭시맙)를 포함하는 약제, 또는 (c) 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)를 포함하는 약제 및 항-CD20

항체 (예를 들면, 리톡시맵)를 포함하는 약제를 포함하는 약제의 투약 주기는 임상적 유의성의 상실 (예를 들면, 확증된 질환 진행, 약제 내성, 사망, 또는 받아들이 수 없는 독성)이 있을 때까지 계속된다. 일부 양상에서, 각 투약 주기의 길이는 약 18 내지 24 일 (예를 들면, 15 일, 16 일, 17 일, 18 일, 19 일, 20 일, 21 일, 22 일, 23 일, 또는 24 일)이다. 일부 양상에서, 각 투약 주기의 길이는 약 21 일이다.

[0233]

일부 양상에서, 투약 섭생의 각 투약 주기는 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵), 또는 이의 약제의 단일 용량을 포함한다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵), 또는 이의 약제는 각 투약 주기의 대략 1일 자 (예를 들면, 1일 자 $\pm$ 1 일)에서 투여된다. 예를 들면, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵), 또는 이의 약제는 각 21 일 주기의 1일 자에 약 600 mg의 고정된 용량에서 (다시 말하면, 3 주마다 약 600 mg의 고정된 용량에서) 정맥내 투여된다. 다른 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵), 또는 이의 약제는 각 21 일 주기의 2일 자에 약 600 mg의 고정된 용량에서 (다시 말하면, 3 주마다 약 600 mg의 고정된 용량에서) 정맥내 투여된다. 유사하게 다른 양상에서, 일차 투약 주기는 항-CD20 항체 (예를 들면, 리톡시맵), 또는 이의 약제의 첫 번째 용량 (C1D1), 두 번째 용량 (C1D2) 및 세 번째 용량 (C1D3)을 포함하고; 그리고 이차 투약 주기는 항-CD20 항체 (예를 들면, 리톡시맵), 또는 이의 약제의 적어도 첫 번째 용량 (C2D1)을 포함한다. 일부 양상에서, 투약 섭생은 항-CD20 항체 (예를 들면, 리톡시맵), 또는 이의 약제의 총 4회 용량을 포함한다. 일부 양상에서, 상기 방법은 일차 투약 주기의 대략 1일 자 (예를 들면, 1일 자 $\pm$ 1 일)에 항-CD20 항체 (예를 들면, 리톡시맵), 또는 이의 약제의 C1D1, 일차 투약 주기의 대략 8일 자 (예를 들면, 8일 자 $\pm$ 1 일)에 항-CD20 항체 (예를 들면, 리톡시맵), 또는 이의 약제의 C1D2, 그리고 일차 투약 주기의 대략 15일 자 (예를 들면, 15일 자 $\pm$ 1 일)에 항-CD20 항체 (예를 들면, 리톡시맵), 또는 이의 약제의 C1D3을 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들면, 항-CD20 항체 (예를 들면, 리톡시맵), 또는 이의 약제의 C1D1은 일차 투약 주기의 1일 자에 375 mg/m^2 의 용량에서 개체에게 정맥내 투여되고, 항-CD20 항체 (예를 들면, 리톡시맵), 또는 이의 약제의 C1D2는 일차 투약 주기의 8일 자에 375 mg/m^2 의 용량에서 개체에게 정맥내 투여되고, 그리고 항-CD20 항체 (예를 들면, 리톡시맵), 또는 이의 약제의 C1D3은 일차 투약 주기의 15일 자에 375 mg/m^2 의 용량에서 개체에게 정맥내 투여된다. 일부 양상에서, 상기 방법은 이차 투약 주기의 대략 1일 자 (예를 들면, 1일 자 $\pm$ 1 일)에 항-CD20 항체 (예를 들면, 리톡시맵), 또는 이의 약제의 C2D1을 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들면, 항-CD20 항체 (예를 들면, 리톡시맵), 또는 이의 약제의 C2D1은 이차 투약 주기의 1일 자에 375 mg/m^2 의 용량에서 개체에게 정맥내 투여된다. 일부 양상에서, 항-CD20 항체 (예를 들면, 리톡시맵), 또는 이의 약제의 임의의 C1D1, C1D2, C1D3 및 C2D1은 2회 분량으로 분할되고, 그리고 2 연속일의 코스에 걸쳐 개체에게 투여될 수 있다.

[0234]

다른 양상에서, 일차 투약 주기는 항-CD20 항체 (예를 들면, 리톡시맵), 또는 이의 약제의 첫 번째 용량 (C1D1), 두 번째 용량 (C1D2) 및 세 번째 용량 (C1D3)을 포함하고; 이차 투약 주기는 항-CD20 항체 (예를 들면, 리톡시맵), 또는 이의 약제의 첫 번째 용량 (C2D1), 두 번째 용량 (C2D2) 및 세 번째 용량 (C2D3)을 포함하고; 그리고 삼차 투약 주기는 항-CD20 항체 (예를 들면, 리톡시맵), 또는 이의 약제의 적어도 첫 번째 용량 (C3D1) 및 두 번째 용량 (C3D2)을 포함한다. 일부 양상에서, 투약 섭생은 항-CD20 항체 (예를 들면, 리톡시맵), 또는 이의 약제의 총 8회 용량을 포함한다. 일부 양상에서, 상기 방법은 일차 투약 주기의 대략 1일 자 (예를 들면, 1일 자 $\pm$ 1 일)에 항-CD20 항체 (예를 들면, 리톡시맵), 또는 이의 약제의 C1D1, 일차 투약 주기의 대략 8일 자 (예를 들면, 8일 자 $\pm$ 1 일)에 항-CD20 항체 (예를 들면, 리톡시맵), 또는 이의 약제의 C1D2, 그리고 일차 투약 주기의 대략 15일 자 (예를 들면, 15일 자 $\pm$ 1 일)에 항-CD20 항체 (예를 들면, 리톡시맵), 또는 이의 약제의 C1D3을 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들면, 항-CD20 항체 (예를 들면, 리톡시맵), 또는 이의 약제의 C1D1은 일차 투약 주기의 1일 자에 375 mg/m^2 의 용량에서 개체에게 정맥내 투여되고, 항-CD20 항체 (예를 들면, 리톡시맵), 또는 이의 약제의 C1D2는 일차 투약 주기의 8일 자에 375 mg/m^2 의 용량에서 개체에게 정맥내 투여되고, 그리고 항-CD20 항체 (예를 들면, 리톡시맵), 또는 이의 약제의 C1D3은 일차 투약 주기의 15일 자에 375 mg/m^2 의 용량에서 개체에게 정맥내 투여된다. 일부 양상에서, 상기 방법은 이차 투약 주기의 대략 1일 자 (예를 들면, 1일 자 $\pm$ 1 일)에 항-CD20 항체 (예를 들면, 리톡시맵), 또는 이의 약제의 C2D1, 이차 투약 주기의 대략 8일 자 (예를 들면, 8일 자 $\pm$ 1 일)에 항-CD20 항체 (예를 들면, 리톡시맵), 또는 이의 약제의 C2D2, 그리고 이차 투약 주기의 대략 15일 자 (예를 들면, 15일 자 $\pm$ 1 일)에 항-CD20 항체 (예를 들면, 리톡시맵), 또는 이

의 약제의 C2D3을 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들면, 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툽시맙), 또는 이의 약제의 C2D1은 이차 투약 주기의 1일 자에 375 mg/m^2 의 용량에서 개체에게 정맥내 투여되고, 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툽시맙), 또는 이의 약제의 C2D2는 이차 투약 주기의 8일 자에 375 mg/m^2 의 용량에서 개체에게 정맥내 투여되고, 그리고 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툽시맙), 또는 이의 약제의 C2D3은 이차 투약 주기의 15일 자에 375 mg/m^2 의 용량에서 개체에게 정맥내 투여된다. 일부 양상에서, 상기 방법은 삼차 투약 주기의 대략 1일 자 (예를 들면, 1일 자 ± 1 일)에 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툽시맙), 또는 이의 약제의 C3D1 및 삼차 투약 주기의 대략 8일 자 (예를 들면, 8일 자 ± 1 일)에 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툽시맙), 또는 이의 약제의 C3D2를 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들면, 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툽시맙), 이의 약제의 C3D1은 삼차 투약 주기의 1일 자에 375 mg/m^2 의 용량에서 개체에게 정맥내 투여되고, 그리고 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툽시맙), 이의 약제의 C3D2는 삼차 투약 주기의 8일 자에 375 mg/m^2 의 용량에서 개체에게 정맥내 투여된다. 일부 양상에서, 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툽시맙), 또는 이의 약제의 임의의 C1D1, C1D2, C1D3, C2D1, C2D2, C2D3, C3D1 및 C3D2는 2회 분량으로 분할되고, 그리고 2 연속일의 코스에 걸쳐 개체에게 투여될 수 있다.

[0235] 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라글루맙) 및 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툽시맙)는 둘 모두 동일자에 투여된다. 예를 들면, 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라글루맙) 및 항-CD20 항체는 둘 모두 1차와 2차 투약 주기 각각의 대략 1일 자 (예를 들면, 1일 자 ± 1 일)에 투여된다. 다른 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라글루맙) 및 항-CD20 항체는 둘 모두 1차, 2차와 3차 투약 주기 각각의 대략 1일 자 (예를 들면, 1일 자 ± 1 일)에 투여된다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라글루맙)는 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툽시맙)에 앞서 개체에게 투여된다. 일부 양상에서, 예를 들면, 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 이후에 및 항-CD20 항체의 투여 전, 상기 방법은 개재성 첫 번째 관찰 기간을 포함한다. 일부 양상에서, 상기 방법은 항-CD20 항체의 투여 이후에 두 번째 관찰 기간을 더욱 포함한다. 일부 양상에서, 상기 방법은 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 이후에 첫 번째 관찰 기간 및 항-CD20 항체의 투여 이후에 두 번째 관찰 기간 둘 모두를 포함한다. 일부 양상에서, 첫 번째와 두 번째 관찰 기간은 각각 길이에서 약 30 분 내지 약 60 분 사이이다. 첫 번째와 두 번째 관찰 기간이 각각 길이에서 약 60 분인 양상에서, 상기 방법은 첫 번째와 두 번째 관찰 기간 동안, 각각 항-TIGIT 길항제 항체 및 항-CD20 항체의 투여 후 약 30 ± 10 분에서 개체의 활력 징후 (예를 들면, 맥박수, 호흡률, 혈압 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다. 첫 번째와 두 번째 관찰 기간이 각각 길이에서 약 30 분인 양상에서, 상기 방법은 첫 번째와 두 번째 관찰 기간 동안, 각각 항-TIGIT 길항제 항체 및 항-CD20 항체의 투여 후 약 15 ± 10 분에서 개체의 활력 징후 (예를 들면, 맥박수, 호흡률, 혈압 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다.

[0236] 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라글루맙) 및 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툽시맙)가 동일자에 투여되는 것으로 예정될 때, 항-CD20 항체는 그 날에 투여되고, 그리고 항-TIGIT 길항제 항체는 그 다음 연속일에 투여된다. 따라서, 일부 양상에서, 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툽시맙)는 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라글루맙)에 앞서 개체에게 투여된다. 예를 들면, 항-CD20 항체는 1일 자에 투여될 수 있고, 그리고 항-TIGIT 길항제 항체는 2일 자에 투여될 수 있다. 일부 양상에서, 항-CD20 항체의 투여 이후에 및 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 전, 상기 방법은 개재성 첫 번째 관찰 기간을 포함한다. 일부 양상에서, 상기 방법은 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 이후에 두 번째 관찰 기간을 포함한다. 일부 양상에서, 상기 방법은 항-CD20 항체의 투여 이후에 첫 번째 관찰 기간 및 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 이후에 두 번째 관찰 기간 둘 모두를 포함한다. 일부 양상에서, 첫 번째와 두 번째 관찰 기간은 각각 길이에서 약 30 분 내지 약 60 분 사이이다. 첫 번째와 두 번째 관찰 기간이 각각 길이에서 약 60 분인 양상에서, 상기 방법은 첫 번째와 두 번째 관찰 기간 동안, 각각 항-CD20 항체 및 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 후 약 30 ± 10 분에서 개체의 활력 징후 (예를 들면, 맥박수, 호흡률, 혈압 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다. 첫 번째와 두 번째 관찰 기간이 각각 길이에서 약 30 분인 양상에서, 상기 방법은 첫 번째와 두 번째 관찰 기간 동안, 각각 항-CD20 항체 및 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 후 약 15 ± 10 분에서 개체의 활력 징후 (예를 들면, 맥박수, 호흡률, 혈압 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다.

[0237] 다른 양상에서, 본원 발명은 재발성 또는 불응성 NHL을 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 약제의 제

조 또는 준비에서 티라골루맵을 제공하고, 여기서 상기 방법은 적어도 일차와 이차 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 375 mg/m^2 의 용량에서 리톡시맵과 병용으로 600 mg의 고정된 용량에서 티라골루맵을 포함하는 약제를 개체에게 투여하되, 각 투약 주기의 길이가 21 일이고, 그리고 (a) 각 투약 주기가 각 투약 주기의 대략 1일 자에 투여된 티라골루맵을 포함하는 약제의 단일 용량을 포함하고; (b) 일차 투약 주기가 리톡시맵의 첫 번째 용량 (C1D1), 두 번째 용량 (C1D2) 및 세 번째 용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3이 일차 투약 주기의 대략 1일 자, 8일 자 및 15일 자에, 각각 투여되고; 그리고 (c) 이차 투약 주기가 이차 투약 주기의 대략 1일 자에 투여된 리톡시맵의 단일 용량을 더욱 포함하고, 그리고 상기 투약 섭생이 리톡시맵의 총 4회 용량을 포함하는 단계를 포함한다. 일부 양상에서, 투약 섭생은 적어도 12회의 투약 주기를 포함한다. 일부 양상에서, 투약 섭생은 적어도 16회의 투약 주기를 포함한다.

[0238] 다른 양상에서, 본원 발명은 재발성 또는 불응성 NHL을 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 약제의 제조 또는 준비에서 티라골루맵을 제공하고, 여기서 상기 방법은 적어도 일차, 이차와 삼차 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 375 mg/m^2 의 용량에서 리톡시맵과 병용으로 600 mg의 고정된 용량에서 티라골루맵을 포함하는 약제를 개체에게 투여하되, 각 투약 주기의 길이가 21 일이고, 그리고 (a) 각 투약 주기가 각 투약 주기의 대략 1일 자에 투여된 티라골루맵을 포함하는 약제의 단일 용량을 포함하고; (b) 일차 투약 주기가 리톡시맵의 첫 번째 용량 (C1D1), 두 번째 용량 (C1D2) 및 세 번째 용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3이 일차 투약 주기의 대략 1일 자, 8일 자 및 15일 자에, 각각 투여되고; (c) 이차 투약 주기가 리톡시맵의 첫 번째 용량 (C2D1), 두 번째 용량 (C2D2) 및 세 번째 용량 (C2D3)을 더욱 포함하고, 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3이 이차 투약 주기의 대략 1일 자, 8일 자 및 15일 자에, 각각 투여되고; 그리고 (d) 삼차 투약 주기가 리톡시맵의 첫 번째 용량 (C3D1) 및 두 번째 용량 (C3D2)을 더욱 포함하고, 여기서 C3D1 및 C3D2가 삼차 투약 주기의 대략 1일 자 및 8일 자에, 각각 투여되고; 그리고 상기 투약 섭생이 리톡시맵의 총 8회 용량을 포함하는 단계를 포함한다. 일부 양상에서, 투약 섭생은 적어도 12회의 투약 주기를 포함한다. 일부 양상에서, 투약 섭생은 적어도 16회의 투약 주기를 포함한다.

[0239] 다른 양상에서, 본원 발명은 재발성 또는 불응성 NHL을 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 약제의 제조 또는 준비에서 리톡시맵을 제공하고, 여기서 상기 방법은 적어도 일차와 이차 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 375 mg/m^2 의 용량에서 리톡시맵을 포함하는 약제와 병용으로 600 mg의 고정된 용량에서 티라골루맵을 개체에게 투여하되, 각 투약 주기의 길이가 21 일이고, 그리고 (a) 각 투약 주기가 각 투약 주기의 대략 1일 자에 투여된 티라골루맵의 단일 용량을 포함하고; (b) 일차 투약 주기가 리톡시맵을 포함하는 약제의 첫 번째 용량 (C1D1), 두 번째 용량 (C1D2) 및 세 번째 용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3이 일차 투약 주기의 대략 1일 자, 8일 자 및 15일 자에, 각각 투여되고; 그리고 (c) 이차 투약 주기가 이차 투약 주기의 대략 1일 자에 투여된 리톡시맵을 포함하는 약제의 단일 용량을 더욱 포함하고, 그리고 상기 투약 섭생이 리톡시맵을 포함하는 약제의 총 4회 용량을 포함하는 단계를 포함한다. 일부 양상에서, 투약 섭생은 적어도 12회의 투약 주기를 포함한다. 일부 양상에서, 투약 섭생은 적어도 16회의 투약 주기를 포함한다.

[0240] 다른 양상에서, 본원 발명은 재발성 또는 불응성 NHL을 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 약제의 제조 또는 준비에서 리톡시맵을 제공하고, 여기서 상기 방법은 적어도 일차, 이차와 삼차 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 375 mg/m^2 의 용량에서 리톡시맵을 포함하는 약제와 병용으로 600 mg의 고정된 용량에서 티라골루맵을 개체에게 투여하되, 각 투약 주기의 길이가 21 일이고, 그리고 (a) 각 투약 주기가 각 투약 주기의 대략 1일 자에 투여된 티라골루맵의 단일 용량을 포함하고; (b) 일차 투약 주기가 리톡시맵을 포함하는 약제의 첫 번째 용량 (C1D1), 두 번째 용량 (C1D2) 및 세 번째 용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3이 일차 투약 주기의 대략 1일 자, 8일 자 및 15일 자에, 각각 투여되고; (c) 이차 투약 주기가 리톡시맵을 포함하는 약제의 첫 번째 용량 (C2D1), 두 번째 용량 (C2D2) 및 세 번째 용량 (C2D3)을 더욱 포함하고, 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3이 이차 투약 주기의 대략 1일 자, 8일 자 및 15일 자에, 각각 투여되고; 그리고 (d) 삼차 투약 주기가 리톡시맵을 포함하는 약제의 첫 번째 용량 (C3D1) 및 두 번째 용량 (C3D2)을 더욱 포함하고, 여기서 C3D1 및 C3D2가 삼차 투약 주기의 대략 1일 자 및 8일 자에, 각각 투여되고; 그리고 상기 투약 섭생이 리톡시맵을 포함하는 약제의 총 8회 용량을 포함하는 단계를 포함한다. 일부 양상에서, 투약 섭생은 적어도 12회의 투약 주기를 포함한다. 일부 양상에서, 투약 섭생은 적어도 16회의 투약 주기를 포함한다.

[0241] 다른 양상에서, 본원 발명은 재발성 또는 불응성 NHL을 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 약제의 제조 또는 준비에서 티라골루맵 및 리톡시맵을 제공하고, 여기서 상기 방법은 적어도 일차와 이차 투약 주기를 포

함하는 투약 섭생에서 375 mg/m^2 의 용량에서 리툭시맵을 포함하는 약제와 병용으로 600 mg 의 고정된 용량에서 티라골루맵을 포함하는 약제를 개체에게 투여하되, 각 투약 주기의 길이가 21 일이고, 그리고 (a) 각 투약 주기가 각 투약 주기의 대략 1일 자에 투여된 티라골루맵을 포함하는 약제의 단일 용량을 포함하고; (b) 일차 투약 주기가 리툭시맵을 포함하는 약제의 첫 번째 용량 (C1D1), 두 번째 용량 (C1D2) 및 세 번째 용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3이 일차 투약 주기의 대략 1일 자, 8일 자 및 15일 자에, 각각 투여되고; 그리고 (c) 이차 투약 주기가 이차 투약 주기의 대략 1일 자에 투여된 리툭시맵을 포함하는 약제의 단일 용량을 더욱 포함하고, 그리고 상기 투약 섭생이 리툭시맵을 포함하는 약제의 총 4회 용량을 포함하는 단계를 포함한다. 일부 양상에서, 투약 섭생은 적어도 12회의 투약 주기를 포함한다. 일부 양상에서, 투약 섭생은 적어도 16회의 투약 주기를 포함한다.

[0242] 다른 양상에서, 본원 발명은 재발성 또는 불응성 NHL을 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 약제의 제조 또는 준비에서 티라골루맵 및 리툭시맵을 제공하고, 여기서 상기 방법은 적어도 일차, 이차와 삼차 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 375 mg/m^2 의 용량에서 리툭시맵을 포함하는 약제와 병용으로 600 mg 의 고정된 용량에서 티라골루맵을 포함하는 약제를 개체에게 투여하되, 각 투약 주기의 길이가 21 일이고, 그리고 (a) 각 투약 주기가 각 투약 주기의 대략 1일 자에 투여된 티라골루맵을 포함하는 약제의 단일 용량을 포함하고; (b) 일차 투약 주기가 리툭시맵을 포함하는 약제의 첫 번째 용량 (C1D1), 두 번째 용량 (C1D2) 및 세 번째 용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3이 일차 투약 주기의 대략 1일 자, 8일 자 및 15일 자에, 각각 투여되고; (c) 이차 투약 주기가 리툭시맵을 포함하는 약제의 첫 번째 용량 (C2D1), 두 번째 용량 (C2D2) 및 세 번째 용량 (C2D3)을 더욱 포함하고, 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3이 이차 투약 주기의 대략 1일 자, 8일 자 및 15일 자에, 각각 투여되고; 그리고 (d) 삼차 투약 주기가 리툭시맵을 포함하는 약제의 적어도 첫 번째 용량 (C3D1) 및 두 번째 용량 (C3D2)을 더욱 포함하고, 여기서 C3D1 및 C3D2가 삼차 투약 주기의 대략 1일 자 및 8일 자에, 각각 투여되고; 그리고 상기 투약 섭생이 리툭시맵을 포함하는 약제의 총 8회 용량을 포함하는 단계를 포함한다. 일부 양상에서, 투약 섭생은 적어도 12회의 투약 주기를 포함한다. 일부 양상에서, 투약 섭생은 적어도 16회의 투약 주기를 포함한다.

[0243] 본원에서 설명된 임의의 방법, 용도, 그리고 용도를 위한 조성물에서, 개체는 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵)에 대한 주입-관련된 반응을 나타낸다. 이런 양상에서, 상기 방법은 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵)의 차후 투여에 앞서 항히스타민제 (예를 들면, 디펜히드라민) 및/또는 해열제 (예를 들면, 아세트아미노펜)를 개체에게 투여하는 단계를 더욱 포함한다.

[0244] 본원에서 설명된 임의의 방법, 용도, 그리고 용도를 위한 조성물에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵), 또는 이의 약제, 그리고 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맵), 또는 이의 약제는 혈액암을 앓는 개체를 치료하기 위한 것이다. 일부 양상에서, 혈액암은 골수종이다. 일부 양상에서, 골수종은 다발성 골수종 (MM)이다. 일부 양상에서, MM은 재발성 또는 불응성 MM이다. 일부 양상에서, 개체는 MM에 대한 적절하고 가용한 확립된 요법이 없거나 또는 이들 확립된 요법에 대해 불내성인 재발성 또는 재발된 MM을 앓는다. 일부 양상에서, 개체는 적어도 3가지 선행 치료 섭생 (예를 들면, 프로테아좀 저해제를 내포하는 적어도 한 가지 선행 섭생, 면역조절 약물을 내포하는 적어도 한 가지 선행 섭생, 그리고 항-CD38 항체를 내포하는 적어도 한 가지 선행 섭생 포함)을 제공받았다. 일부 양상에서, 예측 가능한 질환은 하기 중에서 한 가지 또는 그 이상을 갖는 개체로서 규정된다: (a) $\geq 0.5 \text{ g/dL} \geq 5 \text{ g/L}$ 의 혈청 단일클론 단백질 (M-단백질); (b) $\geq 200 \text{ mg/24 시}$ 의 소변 M-단백질; 및/또는 (c) 혈청 유리 경쇄 (SFLC) 검정: $\geq 10 \text{ mg/dL} (\geq 100 \text{ mg/L})$ 의 관련된 SFLC 및 비정상적인 SFLC 비율 (< 0.26 또는 > 1.65).

[0245] 일부 양상에서, 환자는 $\geq 8\text{g/dL}$ 의 총 헤모글로빈 및 $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$ 의 혈청 크레아티닌 및 $\geq 30 \text{ mL/분}$ 의 크레아티닌 청소율 (24-시간 소변 수집마다 계산됨)을 갖는다. 일부 양상에서, 개체는 $2000/\mu\text{L}$ 또는 20%의 말초혈 백혈구를 초과하는 절대적 형질 세포 수에 의해 규정된 바와 같은 일차성 또는 이차성 형질 세포 백혈병을 앓지 않는다.

[0246] 본원에서 설명된 임의의 방법, 용도, 그리고 용도를 위한 조성물에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵), 또는 이의 약제, 그리고 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툭시맵), 또는 이의 약제는 혈액암을 앓는 개체를 치료하기 위한 것이다. 일부 양상에서, 혈액암은 림프종이다. 일부 양상에서, 림프종은 비호지킨 림프종 (NHL)이다. 일부 양상에서, NHL은 재발성 또는 불응성 미만성 큰 B 세포 림프종 (DLBCL)이다. 다른 양상에서, NHL은 재발성 또는 불응성 여포성 림프종 (FL)이다.

일부 양상에서, 개체는 조직학적으로-문서화된 DLBCL 또는 변형된 FL의 이력이 있고 적어도 2가지 이전 전신 치료 섭생 (예를 들면, 안트라사이클린을 내포하는 적어도 한 가지 선행 섭생 및 항-CD20-지향된 요법을 내포하는 적어도 한 가지 선행 섭생 포함) 후 재발하거나 또는 이들에 반응하는 데 실패하였고, 그리고 치유 의도 또는 더 높은 선순위의 적절한 요법 (예를 들면, 표준 화학요법, 자가 SCT)이 존재하지 않는다. 일부 양상에서 개체는 적어도 하나의 2차원적으로 계측가능한 병변 (전산화 단층촬영술 [CT] 스캔에 의해 이의 가장 큰 치수에서 > 1.5 cm)을 갖는다. 다른 양상에서, 개체는 현재 CNS 림프종을 앓지 않거나 또는 이것의 이력이 없다. 일부 양상에서, 개체는 ≥ 9 g/dL의 총 헤모글로빈 및 $\leq$ ULN의 혈청 크레아티닌 또는 ≥ 60 mL/분의 추정된 크레아티닌 CL을 갖는다.

[0247] 일부 양상에서 본원에서 설명된 임의의 방법, 용도, 또는 용도를 위한 조성물에서, 개체는 0 또는 1의 동부 종양학 협력 그룹 (ECOG) 수행 상태 (PS) 및 ≥ 12 주의 기대 수명을 갖는다. 일부 양상에서, 개체는 $\leq 3x$ 정상 상한선 (ULN)의 AST 및 ALT, 그리고 $\leq 1.5 \times$ ULN의 총 혈청 빌리루빈, 그리고 $\leq 2.5 \times$ ULN의 알칼리 인산분해효소를 갖는다. 일부 양상에서, 개체는 $\geq 75,000/\mu\text{L}$ 의 혈소판 수치 및 $\geq 1000/\mu\text{L}$ 의 ANC를 갖는다. 일부 양상에서, 본원에서 설명된 임의의 방법, 용도, 또는 용도를 위한 조성물에서, 개체는 활성 엡스타인 바르 바이러스 (EBV) 감염, 또는 알려져 있거나 또는 의심되는 만성 활성 EBV 감염을 앓지 않는다. 일부 양상에서, 개체는 EBV IgM에 대해 음성이고 및/또는 EBV PCR에 의해 음성이다. 일부 양상에서, 개체는 EBV IgM에 대해 음성이고 및/또는 EBV PCR에 의해 음성이고, 그리고 EBV IgG에 대해 양성이고 및/또는 엡스타인 바르 핵 항원 (EBNA)에 대해 양성이다. 다른 양상에서, 개체는 EBV IgG에 대해 음성이고 및/또는 EBNA에 대해 음성이다. 일부 양상에서, 환자는 항-TIGIT 길항제 항체, 항-CD38 항체 및/또는 항-CD20 항체의 투여에 앞서 4 주 이내에 어떤 화학요법, 단일클론 항체, 방사성면역접합체, 항체-약물 접합체, 호르몬 요법 및/또는 방사선요법도 이용하지 않았다.

[0248] 일부 양상에서, 본원에서 설명된 임의의 방법, 용도, 또는 용도를 위한 조성물에서, 항-TIGIT 길항제 항체 및 항-CD38 항체 또는 항-CD20 항체의 투여는 임상적 반응을 유발한다. 일부 양상에서, 임상적 반응은 참조 ORR, DOR 및/또는 PFS와 비교하여, 개체의 객관적 반응률 (ORR), 객관적인 반응의 지속 기간 (DOR) 및/또는 진행 없는 생존 (PFS)에서 증가이다. 일부 양상에서, 참조 ORR, DOR 및/또는 PFS는 기준 개체군으로부터 획득될 수 있다. 일부 양상에서, 기준 개체군은 예를 들면, (a) 항-CD38 항체 또는 항-CD20 항체 없이, 항-TIGIT 길항제 항체를 제공받은 환자의 개체군, 또는 (b) 항-TIGIT 길항제 항체 없이, 항-CD38 항체 또는 항-CD20 항체를 제공받은 환자의 개체군일 수 있다. 일부 양상에서, ORR, DOR 및 PFS는 국제 골수종 실행 그룹 균일 반응 (IMWG) 기준을 이용하여 사정된다. 다른 양상에서, ORR, DOR 및 PFS는 악성 림프종에 대한 Lugano 반응 기준 (루가노 분류)을 이용하여 사정된다. 일부 양상에서, ORR은 선별검사 동안, 1-21차 주기 각각 동안, 그리고 치료의 중단 시점에 사정될 수 있다.

[0249] 본원에서 설명된 발명의 치료 방법과 용도는 다른 양상에서, 1회 또는 그 이상의 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 설명된 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)의 효과량을 암 (예를 들면, 혈액암 (예를 들면, 골수종 (예를 들면, 다발성 골수종 (MM), 예를 들면, 재발성 또는 불응성 MM) 또는 림프종 (예를 들면, 비호지킨 림프종 (NHL), 예를 들면, 재발성 또는 불응성 미만성 큰 B 세포 림프종 (DLBCL) 또는 재발성 또는 불응성 여포성 림프종 (FL)))을 앓는 개체에게 투여하되, 항-TIGIT 길항제 항체가 3 주마다 1회 투여되어, 개체를 치료하는 단계를 포함한다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 설명된 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)는 단일요법으로서 투여된다.

[0250] 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)의 효과량은 3 주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 사이 (예를 들면, 약 30 mg 내지 약 1100 mg 사이, 예를 들면, 약 60 mg 내지 약 1000 mg 사이, 예를 들면, 약 100 mg 내지 약 900 mg 사이, 예를 들면, 약 200 mg 내지 약 800 mg 사이, 예를 들면, 약 300 mg 내지 약 800 mg 사이, 예를 들면, 약 400 mg 내지 약 800 mg 사이, 예를 들면, 약 400 mg 내지 약 750 mg 사이, 예를 들면, 약 450 mg 내지 약 750 mg 사이, 예를 들면, 약 500 mg 내지 약 700 mg 사이, 예를 들면, 약 550 mg 내지 약 650 mg 사이, 예를 들면, $600 \text{ mg} \pm 10 \text{ mg}$, 예를 들면, $600 \pm 6 \text{ mg}$, 예를 들면, $600 \pm 5 \text{ mg}$, 예를 들면, $600 \pm 3 \text{ mg}$, 예를 들면, $600 \pm 1 \text{ mg}$, 예를 들면, $600 \pm 0.5 \text{ mg}$, 예를 들면, 600 mg)의 고정된 용량이다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)의 효과량은 3 주마다 약 30 mg 내지 약 600 mg 사이 (예를 들면, 약 50 mg 내지 600 mg 사이, 예를 들면, 약 60 mg 내지 약 600 mg 사이, 예를 들면, 약 100 mg 내지 약 600 mg 사이, 예를 들면, 약 200 mg 내지 약 600 mg 사이, 예를 들면, 약 200 mg 내지 약 550 mg 사이, 예를 들면, 약 250 mg 내지 약 500 mg 사이, 예를 들면, 약 300 mg 내지 약 450 mg

사이, 예를 들면, 약 350 mg 내지 약 400 mg 사이, 예를 들면, 약 375 mg)의 고정된 용량이다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)의 효과량은 3 주마다 약 600 mg의 고정된 용량이다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)의 효과량은 600 mg의 고정된 용량이다.

[0251] 본원 발명의 임의의 방법과 용도에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)은 1회 또는 그 이상의 투약 주기 (예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50회 또는 그 이상의 투약 주기)를 포함하는 투약 섭생에서 투여될 수 있다. 다른 양상에서, 투약 섭생은 적어도 9회의 투약 주기를 포함한다. 다른 양상에서, 투약 섭생은 적어도 12회의 투약 주기를 포함한다. 다른 양상에서, 투약 섭생은 적어도 16회의 투약 주기를 포함한다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)의 투약 주기는 임상적 유익성의 상실 (예를 들면, 확진된 질환 진행, 약제 내성, 사망, 또는 받아들이 수 없는 독성)이 있을 때까지 계속된다. 일부 양상에서, 각 투약 주기의 길이는 약 18 내지 24 일 (예를 들면, 15 일, 16 일, 17 일, 18 일, 19 일, 20 일, 21 일, 22 일, 23 일, 또는 24 일)이다. 일부 양상에서, 각 투약 주기의 길이는 약 21 일이다.

[0252] 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)는 각 투약 주기의 대략 1일 자 (예를 들면, 1일 자 $\pm$ 1 일)에서 투여된다. 예를 들면, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)는 각 21 일 주기의 1일 자에 약 600 mg의 고정된 용량에서 (다시 말하면, 3 주마다 약 600 mg의 고정된 용량에서) 정맥내 투여된다. 다른 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)는 각 21 일 주기의 2일 자에 약 600 mg의 고정된 용량에서 (다시 말하면, 3 주마다 약 600 mg의 고정된 용량에서) 정맥내 투여된다.

[0253] 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 이후에, 상기 방법은 관찰 기간을 포함한다. 일부 양상에서, 관찰 기간은 길이에서 약 30 분 내지 약 60 분 사이이다. 관찰 기간이 길이에서 약 60 분인 양상에서, 상기 방법은 관찰 기간 동안 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 후 약 30 $\pm$ 10 분에서 개체의 활력 징후 (예를 들면, 맥박수, 호흡률, 혈압 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다. 관찰 기간이 길이에서 약 30 분인 양상에서, 상기 방법은 관찰 기간 동안 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 후 약 15 $\pm$ 10 분에서 개체의 활력 징후 (예를 들면, 맥박수, 호흡률, 혈압 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다.

[0254] 다른 양상에서, 본원 발명은 1회 또는 그 이상의 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 600 mg의 고정된 용량에서 티라골루맙을 개체에게 투여하되, 각 투약 주기의 길이가 21 일이고, 그리고 티라골루맙이 각 투약 주기의 대략 1일 자에 투여됨으로써, 재발성 또는 불응성 MM을 앓는 개체를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 양상에서, 투약 섭생은 적어도 12회의 투약 주기를 포함한다. 다른 양상에서, 투약 섭생은 적어도 16회의 투약 주기를 포함한다. 일부 양상에서, 티라골루맙은 단일요법으로서 투여된다.

[0255] 다른 양상에서, 본원 발명은 1회 또는 그 이상의 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 600 mg의 고정된 용량에서 티라골루맙을 개체에게 투여하되, 각 투약 주기의 길이가 21 일이고, 그리고 티라골루맙이 각 투약 주기의 대략 1일 자에 투여됨으로써, 재발성 또는 불응성 NHL을 앓는 개체를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 양상에서, 투약 섭생은 적어도 12회의 투약 주기를 포함한다. 다른 양상에서, 투약 섭생은 적어도 16회의 투약 주기를 포함한다. 일부 양상에서, 티라골루맙은 단일요법으로서 투여된다.

[0256] 다른 양상에서, 본원 발명은 암 (예를 들면, 혈액암 (예를 들면, 골수종 (예를 들면, 다발성 골수종 (MM), 예를 들면, 재발성 또는 불응성 MM) 또는 림프종 (예를 들면, 비호지킨 림프종 (NHL), 예를 들면, 재발성 또는 불응성 미만성 큰 B 세포 림프종 (DLBCL) 또는 재발성 또는 불응성 여포성 림프종 (FL)))을 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)를 제공하고, 여기서 상기 방법은 1회 또는 그 이상의 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 설명된 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)의 효과량을 개체에게 투여하되, 항-TIGIT 길항제 항체가 3 주마다 1회 투여되는 단계를 포함한다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 설명된 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)는 단일요법으로서 투여된다.

[0257] 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들

면, 티라골루맵)의 효과량은 3 주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 사이 (예를 들면, 약 30 mg 내지 약 1100 mg 사이, 예를 들면, 약 60 mg 내지 약 1000 mg 사이, 예를 들면, 약 100 mg 내지 약 900 mg 사이, 예를 들면, 약 200 mg 내지 약 800 mg 사이, 예를 들면, 약 300 mg 내지 약 800 mg 사이, 예를 들면, 약 400 mg 내지 약 800 mg 사이, 예를 들면, 약 400 mg 내지 약 750 mg 사이, 예를 들면, 약 450 mg 내지 약 750 mg 사이, 예를 들면, 약 500 mg 내지 약 700 mg 사이, 예를 들면, 약 550 mg 내지 약 650 mg 사이, 예를 들면, 600 mg $\pm$ 10 mg, 예를 들면, 600 $\pm$ 6 mg, 예를 들면, 600 $\pm$ 5 mg, 예를 들면, 600 $\pm$ 3 mg, 예를 들면, 600 $\pm$ 1 mg, 예를 들면, 600 $\pm$ 0.5 mg, 예를 들면, 600 mg)의 고정된 용량이다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵)의 효과량은 3 주마다 약 30 mg 내지 약 600 mg 사이 (예를 들면, 약 50 mg 내지 600 mg 사이, 예를 들면, 약 60 mg 내지 약 600 mg 사이, 예를 들면, 약 100 mg 내지 약 600 mg 사이, 예를 들면, 약 200 mg 내지 약 600 mg 사이, 예를 들면, 약 200 mg 내지 약 550 mg 사이, 예를 들면, 약 250 mg 내지 약 500 mg 사이, 예를 들면, 약 300 mg 내지 약 450 mg 사이, 예를 들면, 약 350 mg 내지 약 400 mg 사이, 예를 들면, 약 375 mg)의 고정된 용량이다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵)의 효과량은 3 주마다 약 600 mg의 고정된 용량이다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵)의 효과량은 600 mg의 고정된 용량이다.

[0258] 본원 발명의 임의의 용도에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵)은 1회 또는 그 이상의 투약 주기 (예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50회 또는 그 이상의 투약 주기)를 포함하는 투약 섭생에서 투여된다. 다른 양상에서, 투약 섭생은 적어도 9회의 투약 주기를 포함한다. 다른 양상에서, 투약 섭생은 적어도 12회의 투약 주기를 포함한다. 다른 양상에서, 투약 섭생은 적어도 16회의 투약 주기를 포함한다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵)의 투약 주기는 임상적 유익성의 상실 (예를 들면, 확진된 질환 진행, 약제 내성, 사망, 또는 받아들이 수 없는 독성)이 있을 때까지 계속된다. 일부 양상에서, 각 투약 주기의 길이는 약 18 내지 24 일 (예를 들면, 15 일, 16 일, 17 일, 18 일, 19 일, 20 일, 21 일, 22 일, 23 일, 또는 24 일)이다. 일부 양상에서, 각 투약 주기의 길이는 약 21 일이다.

[0259] 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵)는 각 투약 주기의 대략 1일 자 (예를 들면, 1일 자 $\pm$ 1 일)에서 투여된다. 예를 들면, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵)는 각 21 일 주기의 1일 자에 약 600 mg의 고정된 용량에서 (다시 말하면, 3 주마다 약 600 mg의 고정된 용량에서) 정맥내 투여된다. 다른 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맵)는 각 21 일 주기의 2일 자에 약 600 mg의 고정된 용량에서 (다시 말하면, 3 주마다 약 600 mg의 고정된 용량에서) 정맥내 투여된다.

[0260] 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 이후에, 상기 방법은 관찰 기간을 포함한다. 일부 양상에서, 관찰 기간은 길이에서 약 30 분 내지 약 60 분 사이이다. 관찰 기간이 길이에서 약 60 분인 양상에서, 상기 방법은 관찰 기간 동안 항-TIGIT 길항제의 투여 후 약 30 $\pm$ 10 분에서 개체의 활력 징후 (예를 들면, 맥박수, 호흡률, 혈압 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다. 관찰 기간이 길이에서 약 30 분인 양상에서, 상기 방법은 관찰 기간 동안 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 후 약 15 $\pm$ 10 분에서 개체의 활력 징후 (예를 들면, 맥박수, 호흡률, 혈압 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다.

[0261] 다른 양상에서, 본원 발명은 재발성 또는 불응성 MM을 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 티라골루맵을 제공하고, 여기서 상기 방법은 1회 또는 그 이상의 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 600 mg의 고정된 용량에서 티라골루맵을 개체에게 투여하되, 각 투약 주기의 길이가 21 일이고, 그리고 티라골루맵이 각 투약 주기의 대략 1일 자에 투여되는 단계를 포함한다. 일부 양상에서, 투약 섭생은 적어도 12회의 투약 주기를 포함한다. 다른 양상에서, 투약 섭생은 적어도 16회의 투약 주기를 포함한다. 일부 양상에서, 티라골루맵은 단일요법으로서 투여된다.

[0262] 다른 양상에서, 본원 발명은 재발성 또는 불응성 NHL을 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 티라골루맵을 제공하고, 여기서 상기 방법은 1회 또는 그 이상의 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 600 mg의 고정된 용량에서 티라골루맵을 개체에게 투여하되, 각 투약 주기의 길이가 21 일이고, 그리고 티라골루맵이 각 투약 주기의 대략 1일 자에 투여되는 단계를 포함한다. 일부 양상에서, 투약 섭생은 적어도 12회의 투약 주기를

포함한다. 다른 양상에서, 투약 섭생은 적어도 16회의 투약 주기를 포함한다. 일부 양상에서, 티라골루맙은 단일요법으로서 투여된다.

[0263] 다른 양상에서, 본원 발명은 암 (예를 들면, 혈액암 (예를 들면, 골수종 (예를 들면, 다발성 골수종 (MM), 예를 들면, 재발성 또는 불응성 MM) 또는 림프종 (예를 들면, 비호지킨 림프종 (NHL), 예를 들면, 재발성 또는 불응성 미만성 큰 B 세포 림프종 (DLBCL) 또는 재발성 또는 불응성 여포성 림프종 (FL)))을 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 약제의 제조 또는 준비에서 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)의 효과량의 용도를 제공하고, 여기서 상기 방법은 1회 또는 그 이상의 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 항-TIGIT 길항제 항체를 포함하는 약제의 효과량을 개체에게 투여하되, 항-TIGIT 길항제 항체를 포함하는 약제가 3 주마다 1회 투여되는 단계를 포함한다 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 설명된 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)를 포함하는 약제는 단일요법으로서 투여된다.

[0264] 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)의 효과량은 3 주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 사이 (예를 들면, 약 30 mg 내지 약 1100 mg 사이, 예를 들면, 약 60 mg 내지 약 1000 mg 사이, 예를 들면, 약 100 mg 내지 약 900 mg 사이, 예를 들면, 약 200 mg 내지 약 800 mg 사이, 예를 들면, 약 300 mg 내지 약 800 mg 사이, 예를 들면, 약 400 mg 내지 약 800 mg 사이, 예를 들면, 약 400 mg 내지 약 750 mg 사이, 예를 들면, 약 450 mg 내지 약 750 mg 사이, 예를 들면, 약 500 mg 내지 약 700 mg 사이, 예를 들면, 약 550 mg 내지 약 650 mg 사이, 예를 들면, 600 mg $\pm$ 10 mg, 예를 들면, 600 $\pm$ 6 mg, 예를 들면, 600 $\pm$ 5 mg, 예를 들면, 600 $\pm$ 3 mg, 예를 들면, 600 $\pm$ 1 mg, 예를 들면, 600 $\pm$ 0.5 mg, 예를 들면, 600 mg)의 고정된 용량이다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)의 효과량은 3 주마다 약 30 mg 내지 약 600 mg 사이 (예를 들면, 약 50 mg 내지 600 mg 사이, 예를 들면, 약 60 mg 내지 약 600 mg 사이, 예를 들면, 약 100 mg 내지 약 600 mg 사이, 예를 들면, 약 200 mg 내지 약 600 mg 사이, 예를 들면, 약 200 mg 내지 약 550 mg 사이, 예를 들면, 약 250 mg 내지 약 500 mg 사이, 예를 들면, 약 300 mg 내지 약 450 mg 사이, 예를 들면, 약 350 mg 내지 약 400 mg 사이, 예를 들면, 약 375 mg)의 고정된 용량이다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)의 효과량은 3 주마다 약 600 mg의 고정된 용량이다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)의 효과량은 600 mg의 고정된 용량이다.

[0265] 본원 발명의 임의의 용도에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)를 포함하는 약제는 1회 또는 그 이상의 투약 주기 (예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50회 또는 그 이상의 투약 주기)를 포함하는 투약 섭생에서 투여된다. 다른 양상에서, 투약 섭생은 적어도 9회의 투약 주기를 포함한다. 다른 양상에서, 투약 섭생은 적어도 12회의 투약 주기를 포함한다. 다른 양상에서, 투약 섭생은 적어도 16회의 투약 주기를 포함한다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)를 포함하는 약제의 투약 주기는 임상적 유의성의 상실 (예를 들면, 확증된 질환 진행, 약제 내성, 사망, 또는 받아들이 수 없는 독성)이 있을 때까지 계속된다. 일부 양상에서, 각 투약 주기의 길이는 약 18 내지 24 일 (예를 들면, 15 일, 16 일, 17 일, 18 일, 19 일, 20 일, 21 일, 22 일, 23 일, 또는 24 일)이다. 일부 양상에서, 각 투약 주기의 길이는 약 21 일이다.

[0266] 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙), 또는 이의 약제는 각 투약 주기의 대략 1일 자 (예를 들면, 1일 자 $\pm$ 1 일)에서 투여된다. 예를 들면, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙), 또는 이의 약제는 각 21 일 주기의 1일 자에 약 600 mg의 고정된 용량에서 (다시 말하면, 3 주마다 약 600 mg의 고정된 용량에서) 정맥내 투여된다. 다른 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙), 또는 이의 약제는 각 21 일 주기의 2일 자에 약 600 mg의 고정된 용량에서 (다시 말하면, 3 주마다 약 600 mg의 고정된 용량에서) 정맥내 투여된다.

[0267] 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 이후에, 상기 방법은 관찰 기간을 포함한다. 일부 양상에서, 관찰 기간은 길이에서 약 30 분 내지 약 60 분 사이이다. 관찰 기간이 길이에서 약 60 분인 양상에서, 상기 방법은 관찰 기간 동안 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 후 약 30 $\pm$ 10 분에서 개체의 활력 징후 (예를 들면, 맥박수, 호흡률, 혈압 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다. 관찰 기간이 길이에서 약 30 분인 양상에서, 상기 방

법은 관찰 기간 동안 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 후 약 15 ± 10 분에서 개체의 활력 징후 (예를 들면, 맥박 수, 호흡률, 혈압 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다.

[0268] 다른 양상에서, 본원 발명은 재발성 또는 불응성 MM을 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 약제의 제조 또는 준비에서 티라골루맙을 제공하고, 여기서 상기 방법은 1회 또는 그 이상의 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 항-TIGIT 길항제 항체를 포함하는 600 mg의 약제를 개체에게 투여하되, 항-TIGIT 길항제 항체를 포함하는 약제가 3 주마다 1회 투여되는 단계를 포함한다. 일부 양상에서, 투약 섭생은 적어도 12회의 투약 주기를 포함한다. 다른 양상에서, 투약 섭생은 적어도 16회의 투약 주기를 포함한다. 일부 양상에서, 티라골루맙을 포함하는 약제는 단일요법으로서 투여된다.

[0269] 다른 양상에서, 본원 발명은 재발성 또는 불응성 NHL을 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 약제의 제조 또는 준비에서 티라골루맙을 제공하고, 여기서 상기 방법은 1회 또는 그 이상의 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 항-TIGIT 길항제 항체를 포함하는 600 mg의 약제를 개체에게 투여하되, 항-TIGIT 길항제 항체를 포함하는 약제가 3 주마다 1회 투여되는 단계를 포함한다. 일부 양상에서, 투약 섭생은 적어도 12회의 투약 주기를 포함한다. 다른 양상에서, 투약 섭생은 적어도 16회의 투약 주기를 포함한다. 일부 양상에서, 티라골루맙을 포함하는 약제는 단일요법으로서 투여된다.

[0270] 본원에서 설명된 임의의 방법, 용도, 그리고 용도를 위한 조성물에서, 개체는 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)에 대한 주입-관련된 반응을 나타낸다. 이런 양상에서, 상기 방법은 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙)의 차후 투여에 앞서 항히스타민제 (예를 들면, 디펜히드라민) 및/또는 해열제 (예를 들면, 아세트아미노펜)를 개체에게 투여하는 단계를 더욱 포함한다.

[0271] 본원에서 설명된 임의의 방법, 용도, 그리고 용도를 위한 조성물에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체, 예를 들면, 티라골루맙), 또는 이의 약제는 혈액암을 앓는 개체를 치료하기 위한 것이다.

[0272] 일부 양상에서, 혈액암은 골수종이다. 일부 양상에서, 골수종은 다발성 골수종 (MM)이다. 일부 양상에서, MM은 재발성 또는 불응성 MM이다. 일부 양상에서, 개체는 MM에 대한 적절한 가용한 확립된 요법이 없거나 또는 이들 확립된 요법에 대해 불내성인 재발성 또는 재발된 MM을 앓는다. 일부 양상에서, 개체는 적어도 3가지 선행 치료 섭생 (예를 들면, 프로테아좀 저해제를 내포하는 적어도 한 가지 선행 섭생, 면역조절 약물을 내포하는 적어도 한 가지 선행 섭생, 그리고 항-CD38 항체를 내포하는 적어도 한 가지 선행 섭생 포함)을 제공받았다. 일부 양상에서, 측정가능한 질환은 하기 중에서 한 가지 또는 그 이상을 갖는 개체로서 규정된다: (a) ≥ 0.5 g/dL ≥ 5 g/L의 혈청 단일클론 단백질 (M-단백질); (b) ≥ 200 mg/24 시의 소변 M-단백질; 및/또는 (c) 혈청 유리 경쇄 (SFLC) 검정: ≥ 10 mg/dL (≥ 100 mg/L)의 관련된 SFLC 및 비정상적인 SFLC 비율 (< 0.26 또는 > 1.65).

[0273] 일부 양상에서, 환자는 ≥ 8 g/dL의 총 헤모글로빈 및 ≤ 2.0 mg/dL의 혈청 크레아티닌 및 ≥ 30 mL/분의 크레아티닌 청소율 (24-시간 소변 수집마다 계산됨)을 갖는다. 일부 양상에서, 개체는 2000/ μ L 또는 20%의 말초혈 백혈구를 초과하는 절대적 형질 세포 수에 의해 규정된 바와 같은 일차성 또는 이차성 형질 세포 백혈병을 앓지 않는다

[0274] 일부 양상에서, 혈액암은 림프종이다. 일부 양상에서, 림프종은 비호지킨 림프종 (NHL)이다. 일부 양상에서, NHL은 재발성 또는 불응성 미만성 큰 B 세포 림프종 (DLBCL)이다. 다른 양상에서, NHL은 재발성 또는 불응성 여포성 림프종 (FL)이다. 일부 양상에서, 개체는 조직학적으로-문서화된 DLBCL 또는 변형된 FL의 이력이 있고 적어도 2가지 이전 전신 치료 섭생 (예를 들면, 안트라사이클린을 내포하는 적어도 한 가지 선행 섭생 및 항-CD20-지향된 요법을 내포하는 적어도 한 가지 선행 섭생 포함) 후 재발하거나 또는 이들에 반응하는 데 실패하였고, 그리고 치유 의도 또는 더 높은 선순위의 적절한 요법 (예를 들면, 표준 화학요법, 자가 SCT)이 존재하지 않는다. 일부 양상에서 개체는 적어도 하나의 2차원적으로 측정가능한 병변 (전산화 단층촬영술 [CT] 스캔에 의해 이의 가장 큰 치수에서 > 1.5 cm)을 갖는다. 다른 양상에서, 개체는 현재 CNS 림프종을 앓지 않거나 또는 이것의 이력이 없다. 일부 양상에서, 개체는 ≥ 9 g/dL의 총 헤모글로빈 및 $\leq$ ULN의 혈청 크레아티닌 또는 ≥ 60 mL/분의 추정된 크레아티닌 CL을 갖는다.

[0275] 일부 양상에서 본원에서 설명된 임의의 방법, 용도, 또는 용도를 위한 조성물에서, 개체는 0 또는 1의 동부 중양학 협력 그룹 (ECOG) 수행 상태 (PS) 및 ≥ 12 주의 기대 수명을 갖는다. 일부 양상에서, 개체는 ≤ 3 x ULN의 AST 및 ALT, ≤ 1.5 x ULN의 총 혈청 빌리루빈, 그리고 ≤ 2.5 x ULN의 알칼리 인산분해효소를 갖는다. 일부

양상에서, 개체는 $\geq 75,000/\mu\text{L}$ 의 혈소판 수치 및 $\geq 1000/\mu\text{L}$ 의 ANC를 갖는다. 일부 양상에서, 본원에서 설명된 임의의 방법, 용도, 또는 용도를 위한 조성물에서, 개체는 활성 엡스타인 바르 바이러스 (EBV) 감염, 또는 알려져 있거나 또는 의심되는 만성 활성 EBV 감염을 앓지 않는다. 일부 양상에서, 개체는 EBV IgM에 대해 음성이고 및/또는 EBV PCR에 의해 음성이다. 일부 양상에서, 개체는 EBV IgM에 대해 음성이고 및/또는 EBV PCR에 의해 음성이고, 그리고 EBV IgG에 대해 양성이고 및/또는 엡스타인 바르 핵 항원 (EBNA)에 대해 양성이다. 다른 양상에서, 개체는 EBV IgG에 대해 음성이고 및/또는 EBNA에 대해 음성이다. 일부 양상에서, 환자는 항-TIGIT 길항제 항체, 항-CD38 항체 및/또는 항-CD20 항체의 투여에 앞서 4 주 이내에 어떤 화학요법, 단일클론 항체, 방사성면역접합체, 항체-약물 접합체, 호르몬 요법 및/또는 방사선요법도 이용하지 않았다.

[0276] 일부 양상에서, 본원에서 설명된 임의의 방법, 용도, 또는 용도를 위한 조성물에서, 항-TIGIT 길항제 항체의 투여는 임상적 반응을 유발한다. 일부 양상에서, 임상적 반응은 참조 ORR, DOR 및/또는 PFS와 비교하여, 개체의 객관적 반응률 (ORR), 객관적인 반응의 지속 기간 (DOR) 및/또는 진행 없는 생존 (PFS)에서 증가이다. 일부 양상에서, 참조 ORR, DOR 및/또는 PFS는 기준 개체군으로부터 획득될 수 있다. 일부 양상에서, 기준 개체군은 예를 들면, 항-TIGIT 길항제 항체 이외의 요법 (예를 들면, 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맙) 또는 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툽시맙))을 제공받은 환자의 개체군일 수 있다. 일부 양상에서, ORR, DOR 및 PFS는 국제 골수종 실행 그룹 균일 반응 (IMWG) 기준을 이용하여 사정된다. 다른 양상에서, ORR, DOR 및 PFS는 악성 림프종에 대한 Lugano 반응 기준 (루가노 분류)을 이용하여 사정된다. 일부 양상에서, ORR은 선별검사 동안, 1-21차 주기 각각 동안, 그리고 치료의 중단 시점에 사정될 수 있다.

[0277] IV. 본원 발명의 방법과 용도에서 이용을 위한 예시적인 항체

[0278] 본원 발명의 방법, 용도, 그리고 용도를 위한 조성물에 따라서 암 (예를 들면, 혈액암, 예를 들면, 골수종 (예를 들면, MM, 예를 들면, 재발성 또는 불응성 MM) 또는 림프종 (예를 들면, NHL, 예를 들면, 재발성 또는 불응성 DLBCL 또는 재발성 또는 불응성 FL)을 앓는 개체 (예를 들면, 인간)을 치료하는 데 유용한 예시적인 항-TIGIT 길항제 항체, 항-CD20 항체 및 항-CD38 항체가 본원에서 설명된다.

[0279] A. 예시적인 항-TIGIT 길항제 항체

[0280] 본원 발명은 개체 (예를 들면, 인간)에서 암 (예를 들면, 혈액암, 예를 들면, 골수종 (예를 들면, MM, 예를 들면, 재발성 또는 불응성 MM) 또는 림프종 (예를 들면, NHL, 예를 들면, 재발성 또는 불응성 DLBCL 또는 재발성 또는 불응성 FL))을 치료하는 데 유용한 항-TIGIT 길항제 항체를 제공한다.

[0281] 일정한 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체는 (a) SNSAAWN (서열 번호: 1)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) KTYRFRKWSYDYSVKG (서열 번호: 2)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) ESTTYDLLAGPFYD (서열 번호: 3)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) KSSQTVLYSSNNKKYLA (서열 번호: 4)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (e) WASTRES (서열 번호: 5)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및/또는 (f) QQYYSTPFT (서열 번호: 6)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3, 또는 상기 HVRs 중에서 한 가지 또는 그 이상의 조합, 그리고 서열 번호: 1-6 중 한 가지에 적어도 약 90% 서열 동일성 (예를 들면, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일성)을 갖는 이들의 하나 또는 그 이상의 변이체에서 선택되는 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 또는 6개의 HVRs를 포함한다.

[0282] 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체는 하기 경쇄 가변 영역 프레임워크 영역 (FRs): DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (서열 번호: 7)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1; WYQKPGQPPNLLIY (서열 번호: 8)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2; GVPDRFSGSGSGTDFLTITISLQAEDVAVYYC (서열 번호: 9)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3; 및/또는 FGPGTKVEIK (서열 번호: 10)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4, 또는 상기 FRs 중에서 한 가지 또는 그 이상의 조합, 그리고 서열 번호: 7-10 중 한 가지에 적어도 약 90% 서열 동일성 (예를 들면, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일성)을 갖는 이들의 하나 또는 그 이상의 변이체 중에서 적어도 1개, 2개, 3개, 또는 4개를 더욱 포함한다. 일부 양상에서, 예를 들면, 상기 항체는 DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (서열 번호: 7)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1; WYQKPGQPPNLLIY (서열 번호: 8)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2; GVPDRFSGSGSGTDFLTITISLQAEDVAVYYC (서열 번호: 9)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3; 및 FGPGTKVEIK (서열 번호: 10)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4를 더욱 포함한다.

[0283] 일부 양상에서, 임의의 상기 항-TIGIT 길항제 항체는 (a) SNSAAWN (서열 번호: 1)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) KTYRFRKWSYDYSVKG (서열 번호: 2)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) ESTTYDLLAGPFYD (서열 번호: 3)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) KSSQTVLYSSNNKKYLA (서열 번호: 4)의 아미노산 서열을

포함하는 HVR-L1; (e) WASTRES (서열 번호: 5)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) QQYYSTPFT (서열 번호: 6)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0284] 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체는 하기 중쇄 가변 영역 FRs: X_1 VQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS (서열 번호: 11) (여기서 X_1 은 Q 또는 E이다)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1; WIRQSPSRGLEWLG (서열 번호: 12)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2; RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (서열 번호: 13)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3; 및/또는 WGQGLTVTVSS (서열 번호: 14)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4, 또는 상기 FRs 중에서 한 가지 또는 그 이상의 조합, 그리고 서열 번호: 11-14 중 한 가지에 적어도 약 90% 서열 동일성 (예를 들면, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일성)을 갖는 이들의 하나 또는 그 이상의 변이체 중에서 적어도 1개, 2개, 3개, 또는 4개를 더욱 포함한다. 항-TIGIT 길항제 항체는 예를 들면, 하기 중쇄 가변 영역 FRs: EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS (서열 번호: 15)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1; WIRQSPSRGLEWLG (서열 번호: 12)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2; RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (서열 번호: 13)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3; 및/또는 WGQGLTVTVSS (서열 번호: 14)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4, 또는 상기 FRs 중에서 한 가지 또는 그 이상의 조합, 그리고 서열 번호: 12-15 중 한 가지에 적어도 약 90% 서열 동일성 (예를 들면, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일성)을 갖는 이들의 하나 또는 그 이상의 변이체 중에서 적어도 1개, 2개, 3개, 또는 4개를 더욱 포함할 수 있다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체는 EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS (서열 번호: 15)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1; WIRQSPSRGLEWLG (서열 번호: 12)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2; RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (서열 번호: 13)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3; 및 WGQGLTVTVSS (서열 번호: 14)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4를 포함한다. 다른 양상에서, 예를 들면, 항-TIGIT 길항제 항체는 하기 중쇄 가변 영역 FRs: QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS (서열 번호: 16)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1; WIRQSPSRGLEWLG (서열 번호: 12)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2; RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (서열 번호: 13)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3; 및/또는 WGQGLTVTVSS (서열 번호: 14)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4, 또는 상기 FRs 중에서 한 가지 또는 그 이상의 조합, 그리고 서열 번호: 12-14 및 16 중 한 가지에 적어도 약 90% 서열 동일성 (예를 들면, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일성)을 갖는 이들의 하나 또는 그 이상의 변이체 중에서 적어도 1개, 2개, 3개, 또는 4개를 더욱 포함할 수 있다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체는 QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS (서열 번호: 16)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1; WIRQSPSRGLEWLG (서열 번호: 12)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2; RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (서열 번호: 13)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3; 및 WGQGLTVTVSS (서열 번호: 14)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4를 포함한다.

[0285] 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체는 EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGKTYRFRKWDYAVSVKGRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTRETTYDLLAGPFDYWGQGLTVTVSS (서열 번호: 17) 또는 QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGKTYRFRKWDYAVSVKGRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTRETTYDLLAGPFDYWGQGLTVTVSS (서열 번호: 18)의 서열, 또는 이것에 적어도 90% 서열 동일성 (예를 들면, 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인 및/또는 DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTVLYSSNNKKYLAWYQQKPGQPNNLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPFTFGPGTKVEIK (서열 번호: 19)의 서열, 또는 이것에 적어도 90% 서열 동일성 (예를 들면, 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인을 갖는다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체는 서열 번호: 17의 서열, 또는 이것에 적어도 90% 서열 동일성 (예를 들면, 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인 및/또는 서열 번호: 19의 서열, 또는 이것에 적어도 90% 서열 동일성 (예를 들면, 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인을 갖는다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체는 서열 번호: 18의 서열, 또는 이것에 적어도 90% 서열 동일성 (예를 들면, 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인 및/또는 서열 번호: 19의 서열, 또는 이것에 적어도 90% 서열 동일성 (예를 들면, 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인을 갖는다.

[0286] 다른 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체가 제공되고, 여기서 상기 항체는 앞서 제공된 임의의 양상의 경우에서와 같은 VH 및 앞서 제공된 임의의 양상의 경우에서와 같은 VL을 포함하고, 여기서 이들 가변 도메인 서열 중에서

한 가지 또는 둘 모두 번역후 변형을 포함한다.

- [0287] 일부 양상에서, 전술된 항-TIGIT 길항제 항체 중에서 한 가지는 인간 TIGIT에 더하여, 토끼 TIGIT에 결합할 수 있다. 일부 양상에서, 전술된 항-TIGIT 길항제 항체 중에서 한 가지는 인간 TIGIT 및 시노몰구스 원숭이 (cyno) TIGIT 둘 모두에 결합할 수 있다. 일부 양상에서, 전술된 항-TIGIT 길항제 항체 중에서 한 가지는 인간 TIGIT, cyno TIGIT 및 토끼 TIGIT에 결합할 수 있다. 일부 양상에서, 전술된 항-TIGIT 길항제 항체 중에서 한 가지는 인간 TIGIT, cyno TIGIT 및 토끼 TIGIT에는 결합할 수 있지만, 뮤린 TIGIT에서는 그렇지 않다.
- [0288] 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체는 약 10 nM 또는 그 이하의 K_D 로 인간 TIGIT 및 약 10 nM 또는 그 이하의 K_D 로 cyno TIGIT에 결합한다 (예를 들면, 약 0.1 nM 내지 약 1 nM의 K_D 로 인간 TIGIT 및 약 0.5 nM 내지 약 1 nM의 K_D 로 cyno TIGIT에 결합한다, 예를 들면, 약 0.1 nM 또는 그 이하의 K_D 로 인간 TIGIT 및 약 0.5 nM 또는 그 이하의 K_D 로 cyno TIGIT에 결합한다).
- [0289] 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체는 TIGIT에 특이적으로 결합하고, 그리고 폴리오바이러스 수용체 (PVR)와의 TIGIT 상호작용을 저해하거나 또는 차단한다 (예를 들면, 상기 길항제 항체는 PVR에 TIGIT 결합에 의해 매개된 세포내 신호전달을 저해한다). 일부 양상에서, 상기 길항제 항체는 10 nM 또는 그 이하 (예를 들면, 1 nM 내지 약 10 nM)의 IC50 값으로, 인간 PVR에 인간 TIGIT의 결합을 저해하거나 또는 차단한다. 일부 양상에서, 상기 길항제 항체는 50 nM 또는 그 이하 (예를 들면, 1 nM 내지 약 50 nM, 예를 들면, 1 nM 내지 약 5 nM)의 IC50 값으로, cyno PVR에 cyno TIGIT의 결합을 저해하거나 또는 차단한다.
- [0290] 일부 양상에서, 본원에서 설명된 방법 또는 용도는 TIGIT에 결합에 대해, 전술된 임의의 항-TIGIT 길항제 항체와 경쟁하는 단리된 항-TIGIT 길항제 항체를 이용하거나 또는 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 예를 들면, 상기 방법은 TIGIT에 결합에 대해, 하기 6개의 HVRs: (a) SNSAAWN (서열 번호: 1)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) KTYRFRKWSYDYSVKG (서열 번호: 2)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) ESTTYDLLAGPFYD (서열 번호: 3)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) KSSQTVLYSSNNKKYLA (서열 번호: 4)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (e) WASTRES (서열 번호: 5)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) QQYYSTPFT (서열 번호: 6)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 갖는 항-TIGIT 길항제 항체와 경쟁하는 단리된 항-TIGIT 길항제 항체를 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 본원에서 설명된 방법은 또한, 전술된 항-TIGIT 길항제 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 단리된 항-TIGIT 길항제 항체를 투여하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0291] 일정한 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체는 티라골루맵 (CAS 등록 번호: 1918185-84-8)이다. 티라골루맵 (Genentech)은 MTIG7192A로서 또한 알려져 있다. 본원 발명의 방법에 유용한 항-TIGIT 항체 및 이들을 만들기 위한 방법의 실례는 본원에서 참조로서 편입된 PCT 공개 번호: WO 2017/053748에서 설명된다. 본원 발명에서 유용한 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 티라골루맵)뿐만 아니라 이런 항체를 내포하는 조성물은 혈액암 (예를 들면, 골수종 (예를 들면, MM, 예를 들면, 재발성 또는 불응성 MM) 또는 림프종 (예를 들면, NHL, 예를 들면, 재발성 또는 불응성 DLBCL 또는 재발성 또는 불응성 FL))을 치료하기 위해, 항-CD38 항체 또는 항-CD20 항체와 병용될 수 있다.
- [0292] 임의의 상기 양상에 따른 항-TIGIT 길항제 항체는 키메라, 인간화 또는 인간 항체를 포함하는, 단일클론 항체일 수 있다. 한 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체는 항체 단편, 예를 들면, Fv, Fab, Fab', scFv, 디아바디, 또는 F(ab')₂ 단편이다. 다른 양상에서, 항체는 전장 항체, 예를 들면, 무손상 IgG 항체 (예를 들면, 무손상 IgG1 항체), 또는 본원에서 규정된 바와 같은 다른 항체 부류 또는 아이소타입이다.
- [0293] 추가의 양상에서, 임의의 상기 양상에 따른 항-TIGIT 길항제 항체는 아래의 섹션 1-6에서 설명된 바와 같이, 임의의 특질을 단독적으로 또는 조합으로 통합할 수 있다.
- [0294] B. 예시적인 항-CD38 항체
- [0295] 항-CD38 항체의 효과량을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체 (예를 들면, 인간)에서 암 (예를 들면, 혈액암, 예를 들면, 골수종 (예를 들면, MM, 예를 들면, 재발성 또는 불응성 MM))을 치료하기 위한 방법이 본원에서 제공된다.
- [0296] 일정한 양상에서, 항-CD38 항체는 (a) SFAMS (서열 번호: 20)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) AISGSGGGTYADSVKG (서열 번호: 21)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) DKILWFGEPVFDY (서열 번호: 22)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) RASQSVSSYLA (서열 번호: 23)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1,

(e) DASNRAT (서열 번호: 24)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및/또는 (f) QQRSNWPPTF (서열 번호: 25)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3, 또는 상기 HVRs 중에서 한 가지 또는 그 이상의 조합, 그리고 서열 번호: 20-25 중 한 가지에 적어도 약 90% 서열 동일성 (예를 들면, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일성)을 갖는 이들의 하나 또는 그 이상의 변이체에서 선택되는 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 또는 6개의 HVRs를 포함한다.

[0297] 일부 양상에서, 임의의 상기 항-CD38 항체는 (a) SFAMS (서열 번호: 20)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) AISGSGGGTYADSVKG (서열 번호: 21)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) DKILWFGEVPFDY (서열 번호: 22)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) RASQSVSSYLA (서열 번호: 23)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) DASNRAT (서열 번호: 24)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) QQRSNWPPTF (서열 번호: 25)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0298] 일부 양상에서, 항-CD38 항체는 하기 경쇄 가변 영역 프레임워크 영역 (FRs): EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC (서열 번호: 26)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1; WYQKPGQAPRLLIY (서열 번호: 27)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2; GIPARFSGSGTDFLTITSLLEPEDFAVYYC (서열 번호: 28)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3; 및/또는 GQGTVKEIK (서열 번호: 29)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4, 또는 상기 FRs 중에서 한 가지 또는 그 이상의 조합, 그리고 서열 번호: 26-29 중 한 가지에 적어도 약 90% 서열 동일성 (예를 들면, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일성)을 갖는 이들의 하나 또는 그 이상의 변이체 중에서 적어도 1개, 2개, 3개, 또는 4개를 더욱 포함한다. 일부 양상에서, 예를 들면, 상기 항체는 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC (서열 번호: 26)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1; WYQKPGQAPRLLIY (서열 번호: 27)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2; GIPARFSGSGTDFLTITSLLEPEDFAVYYC (서열 번호: 28)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3; 및 GQGTVKEIK (서열 번호: 29)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4를 더욱 포함한다.

[0299] 일부 양상에서, 항-CD38 항체는 하기 중쇄 가변 영역 FRs: EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFN (서열 번호: 30)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1; WVRQAPGKGLEWVS (서열 번호: 31)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2; RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAK (서열 번호: 32)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3; 및/또는 WGQGLTVTVSS (서열 번호: 33)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4, 또는 상기 FRs 중에서 한 가지 또는 그 이상의 조합, 그리고 서열 번호: 30-33 중 한 가지에 적어도 약 90% 서열 동일성 (예를 들면, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일성)을 갖는 이들의 하나 또는 그 이상의 변이체 중에서 적어도 1개, 2개, 3개, 또는 4개를 더욱 포함한다. 일부 양상에서, 항-CD38 항체는 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFN (서열 번호: 30)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1; WVRQAPGKGLEWVS (서열 번호: 31)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2; RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAK (서열 번호: 32)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3; 및 WGQGLTVTVSS (서열 번호: 33)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4를 포함한다.

[0300] 일부 양상에서, 항-CD38 항체는 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFNSFAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGGTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAKDKILWFGEVPFDYWGQGLTVTVSS (서열 번호: 34)의 서열, 또는 이것에 적어도 90% 서열 동일성 (예를 들면, 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인 및/또는 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGTDFLTITSLLEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGTVKEIK (서열 번호: 35)의 서열, 또는 이것에 적어도 90% 서열 동일성 (예를 들면, 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인을 갖는다.

[0301] 다른 양상에서, 항-CD38 항체가 제공되고, 여기서 상기 항체는 앞서 제공된 임의의 양상의 경우에서와 같은 VH 및 앞서 제공된 임의의 양상의 경우에서와 같은 VL을 포함하고, 여기서 이들 가변 도메인 서열 중에서 한 가지 또는 둘 모두 번역후 변형을 포함한다.

[0302] 일부 양상에서, 항-CD38 항체는 MM 세포의 표면 상에서 CD38에 결합하고, 그리고 보체-의존성 세포독성, ADCC, 항체-의존성 세포 식균작용 (ADCP) 및 Fc 교차연결에 의해 매개된 아포토시스의 활성화를 통해 세포 용해를 매개하여, 악성 세포의 고갈 및 전체 암 부담의 감소를 야기할 수 있다. 일부 양상에서, 항-CD38 항체는 또한, 리보실 시클라아제 효소 활성의 저해 및 CD38의 환상 아데노신 이인산염 리보오스 (cADPR) 가수분해효소 활성의 자극을 통해 CD38 효소 활성을 조정할 수 있다. 일정한 양상에서, CD38에 결합하는 항-CD38 항체는 $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, $\leq 0.1 \text{ nM}$, $\leq 0.01 \text{ nM}$, 또는 $\leq 0.001 \text{ nM}$ (예를 들면, 10^{-8} M 또는 그 이하, 예를

들면, 10^{-8} M 내지 10^{-13} M, 예를 들면, 10^{-9} M 내지 10^{-13} M)의 해리 상수 (K_D)를 갖는다. 일정한 양상에서, 항-CD38 항체는 인간 CD38 및 침팬지 CD38 둘 모두에 결합할 수 있다.

[0303] 일부 양상에서, 본원에서 설명된 방법 또는 용도는 CD38에 결합에 대해, 전술된 임의의 항-CD38 항체와 경쟁하는 단리된 항-CD38 항체를 이용하거나 또는 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 예를 들면, 상기 방법은 CD38에 결합에 대해, 하기 6개의 HVRs: (a) SFAMS (서열 번호: 20)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) AISGSGGGTYADSVKG (서열 번호: 21)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) DKILWFGPEVFDY (서열 번호: 22)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) RASQSVSSYLA (서열 번호: 23)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (e) DASNRAT (서열 번호: 24)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) QQRSNWPPTF (서열 번호: 25)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 갖는 항-CD38 항체와 경쟁하는 단리된 항-CD38 항체를 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 본원에서 설명된 방법은 또한, 전술된 항-CD38 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 단리된 항-CD38 항체를 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[0304] 일정한 양상에서, 항-CD38 항체는 다라투무맙 (DARZALEX®)이다. 다른 양상에서, 항-CD38 항체는 MOR202 또는 이사특시맙 (SAR-650984)이다. 본원 발명의 방법에 유용한 항-CD38 항체 및 이들을 만들기 위한 방법의 실례는 U.S. 특허 번호: 7,829,673; 8,263,746; 및 8,153,765; 그리고 U.S. 공개 번호: 20160067205 A1에서 설명된다. 본원 발명에서 유용한 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맙)뿐만 아니라 이런 항체를 내포하는 조성물은 혈액 암 (예를 들면, 골수종 (예를 들면, MM, 예를 들면, 재발성 또는 불응성 MM))을 치료하기 위해, 항-TIGIT 길항제 항체와 병용될 수 있다.

[0305] 임의의 상기 양상에 따른 항-CD38 항체는 키메라, 인간화 또는 인간 항체를 포함하는, 단일클론 항체일 수 있다. 한 양상에서, 항-CD38 항체는 항체 단편, 예를 들면, Fv, Fab, Fab', scFv, 디아바디, 또는 $F(ab')_2$ 단편이다. 다른 양상에서, 항체는 전장 항체, 예를 들면, 무손상 IgG 항체 (예를 들면, 무손상 IgG1 항체), 또는 본원에서 규정된 바와 같은 다른 항체 부류 또는 아이소타입이다.

[0306] 추가의 양상에서, 임의의 상기 양상에 따른 항-CD38 항체는 아래의 섹션 1-6에서 설명된 바와 같이, 임의의 특질을 단독적으로 또는 조합으로 통합할 수 있다.

[0307] C. 예시적인 항-CD20 항체

[0308] 항-CD20 항체의 효과량을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체 (예를 들면, 인간)에서 암 (예를 들면, 혈액암, 예를 들면, 림프종 (예를 들면, NHL, 예를 들면, 재발성 또는 불응성 DLBCL 또는 재발성 또는 불응성 FL))을 치료하기 위한 방법이 본원에서 제공된다.

[0309] 일정한 양상에서, 항-CD20 항체는 (a) SYNMH (서열 번호: 36)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) AIYPGNGDTSYNQKFKG (서열 번호: 37)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) STYYGGDWYFNV (서열 번호: 38)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) RASSSVSYIH (서열 번호: 39)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (e) ATSNLAS (서열 번호: 40)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및/또는 (f) QQWTSNPPT (서열 번호: 41)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3, 또는 상기 HVRs 중에서 한 가지 또는 그 이상의 조합, 그리고 서열 번호: 36-41 중 한 가지에 적어도 약 90% 서열 동일성 (예를 들면, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일성)을 갖는 이들의 하나 또는 그 이상의 변이체에서 선택되는 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 또는 6개의 HVRs를 포함한다.

[0310] 일부 양상에서, 임의의 상기 항-CD20 항체는 (a) SYNMH (서열 번호: 36)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) AIYPGNGDTSYNQKFKG (서열 번호: 37)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) STYYGGDWYFNV (서열 번호: 38)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) RASSSVSYIH (서열 번호: 39)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) ATSNLAS (서열 번호: 40)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) QQWTSNPPT (서열 번호: 41)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다. 일부 양상에서, 항-CD20 항체는 하기 경쇄 가변 영역 프레임워크 영역 (FRs): QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTC (서열 번호: 42)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1; WFQQKPGSSPKPWIIY (서열 번호: 43)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2; GVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYC (서열 번호: 44)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3; 및/또는 FGGGTKLEIK (서열 번호: 45)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4, 또는 상기 FRs 중에서 한 가지 또는 그 이상의 조합, 그리고 서열 번호: 42-45 중 한 가지에 적어도 약 90% 서열 동일성 (예를 들면, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일성)을 갖는 이들의 하나 또는 그 이상의 변이체 중에서 적어도 1개, 2개, 3개, 또는 4개를 더욱 포함한다. 일부 양상에서, 예를 들면, 상기 항체는 QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTC (서열 번호: 42)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1; WFQQKPGSSPKPWIIY (서열

번호: 43)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2; GVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYC (서열 번호: 44)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3; 및 FGGGKLEIK (서열 번호: 45)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4를 더욱 포함한다.

[0311] 일부 양상에서, 항-CD20 항체는 하기 중쇄 가변 영역 FRs: QVQLQQGAELVKPGASVKMSCKASGYTFT (서열 번호: 46)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1; WVKQTPGRGLEWIG (서열 번호: 47)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2; KATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR (서열 번호: 48)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3; 및/또는 WGAGTTVTVS (서열 번호: 49)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4, 또는 상기 FRs 중에서 한 가지 또는 그 이상의 조합, 그리고 서열 번호: 46-49 중 한 가지에 적어도 약 90% 서열 동일성 (예를 들면, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일성)을 갖는 이들의 하나 또는 그 이상의 변이체 중에서 적어도 1개, 2개, 3개, 또는 4개를 더욱 포함한다. 일부 양상에서, 항-CD20 항체는 QVQLQQGAELVKPGASVKMSCKASGYTFT (서열 번호: 46)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1; WVKQTPGRGLEWIG (서열 번호: 47)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2; KATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR (서열 번호: 48)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3; 및 WGAGTTVTVS (서열 번호: 49)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4를 포함한다.

[0312] 일부 양상에서, 항-CD20 항체는 QVQLQQGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNWAGTTVTVS (서열 번호: 50)의 서열, 또는 이것에 적어도 90% 서열 동일성 (예를 들면, 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인 및/또는 QIVLSQSPAILSASPGKEVTMTCRASSSVSYIHWFKQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQWTSNPPTFGGGTKLEIK (서열 번호: 51)의 서열, 또는 이것에 적어도 90% 서열 동일성 (예를 들면, 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인을 갖는다.

[0313] 다른 양상에서, 항-CD20 항체가 제공되고, 여기서 상기 항체는 앞서 제공된 임의의 양상의 경우에서와 같은 VH 및 앞서 제공된 임의의 양상의 경우에서와 같은 VL을 포함하고, 여기서 이들 가변 도메인 서열 중에서 한 가지 또는 둘 모두 번역후 변형을 포함한다.

[0314] 일정한 양상에서, 항-CD20 항체는 악성 B 세포의 표면 상에서 CD20에 결합하고, 그리고 보체-의존성 용해, 항체-의존성 세포 세포독성 (ADCC) 및 Fc 교차연결에 의해 매개된 아포토시스의 활성화를 통해 B 세포 용해를 매개하여, 순환하는 B 림프구의 고갈을 야기할 수 있다. 일정한 양상에서, CD20에 결합하는 항-CD20 항체는 $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, $\leq 0.1 \text{ nM}$, $\leq 0.01 \text{ nM}$, 또는 $\leq 0.001 \text{ nM}$ (예를 들면, 10^{-8} M 또는 그 이하, 예를 들면, 10^{-8} M 내지 10^{-13} M , 예를 들면, 10^{-9} M 내지 10^{-13} M)의 해리 상수 (K_D)를 갖는다. 일정한 양상에서, CD20에 결합하는 항-CD20 항체는 $< 10 \text{ nM}$ 의 K_D 를 갖는다. 일정한 양상에서, 결합은 $< 7.5 \text{ nM}$, $< 5 \text{ nM}$, $1-5 \text{ nM}$ 사이, 또는 $< 1 \text{ nM}$ 의 K_D 에서 이루어진다. 일정한 양상에서, 항-CD20 항체는 인간 CD20 및 cyno CD20 둘 모두에 결합할 수 있다.

[0315] 일부 양상에서, 본원에서 설명된 방법 또는 용도는 CD20에 결합에 대해, 전술된 임의의 항-CD20 항체와 경쟁하는 단리된 항-CD20 항체를 이용하거나 또는 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 예를 들면, 상기 방법은 CD20에 결합에 대해, 하기 6개의 HVRs: (a) SYNMH (서열 번호: 36)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) AIYPNGDTSYNQKFKG (서열 번호: 37)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) STYYGGDWYFN (서열 번호: 38)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) RASSSVSYIH (서열 번호: 39)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (e) ATSNLAS (서열 번호: 40)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) QQWTSNPPT (서열 번호: 41)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 갖는 항-CD20 항체와 경쟁하는 단리된 항-CD20 항체를 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 본원에서 설명된 방법은 또한, 전술된 항-CD20 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 단리된 항-CD20 항체를 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[0316] 일정한 양상에서, 항-CD20 항체는 리툭시맵 (RITUXAN®)이다. 다른 양상에서, 항-CD20 항체는 Y2B8 또는 이브리투모맵 티옥세탄 (ZEVALIN®)이다. 다른 양상에서, 항-CD20 항체는 토시투모맵, (BEXXAR™)이다. 다른 양상에서, 항-CD20 항체는 huMax-CD20 또는 오파투무맵 (ARZERRA®)이다. 본원 발명의 방법에 유용한 항-CD20 항체 및 이들을 만들기 위한 방법의 실례는 본원에 명시적으로 참조로서 편입되는 U.S. 특허 번호: 5,736,137; 5,595,721; 5,677,180에서; U.S. 공개 번호: US 2003/0219433 및 US 2003/0219433에서; 그리고 PCT 공개 번호: W003/002607에서 설명된다. 본원 발명에서 유용한 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툭시맵)뿐만 아니라 이런 항체를 내포하는 조성물은 혈액암 (예를 들면, 림프종 (예를 들면, NHL, 예를 들면, 재발성 또는 불응성 DLBCL 또는 재

발성 또는 불응성 FL))을 치료하기 위해, 항-TIGIT 길항제 항체와 병용될 수 있다.

- [0317] 임의의 상기 양상에 따른 항-CD20 항체는 키메라, 인간화 또는 인간 항체를 포함하는, 단일클론 항체일 수 있다. 한 양상에서, 항-CD20 항체는 항체 단편, 예를 들면, Fv, Fab, Fab', scFv, 디아바디, 또는 $F(ab')_2$ 단편이다. 다른 양상에서, 항체는 전장 항체, 예를 들면, 무손상 IgG 항체 (예를 들면, 무손상 IgG1 항체), 또는 본원에서 규정된 바와 같은 다른 항체 부류 또는 아이소타입이다.
- [0318] 추가의 양상에서, 임의의 상기 양상에 따른 항-CD20 항체는 아래의 섹션 1-6에서 설명된 바와 같이, 임의의 특질을 단독적으로 또는 조합으로 통합할 수 있다.
- [0319] 1. 항체 친화성
- [0320] 일정한 양상에서, 본원에서 제공된 항-TIGIT 길항제 항체, 항-CD20 항체 및/또는 항-CD38 항체는 $\leq 1 \mu M$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, $\leq 0.1 \text{ nM}$, $\leq 0.01 \text{ nM}$, 또는 $\leq 0.001 \text{ nM}$ (예를 들면, 10^{-8} M 또는 그 이하, 예를 들면 10^{-8} M 내지 10^{-13} M , 예를 들면 10^{-9} M 내지 10^{-13} M)의 해리 상수 (K_D)를 갖는다.
- [0321] 한 양상에서, K_D 는 방사성표지화된 항원 결합 검정 (RIA)에 의해 측정된다. 한 양상에서, RIA는 관심되는 항체의 Fab 버전 및 이의 항원으로 수행된다. 예를 들면, 항원에 대한 Fabs의 용해 결합 친화성은 표지화되지 않은 항원의 적정 연속의 존재에서 Fab를 최소 농도의 (^{125}I)-표지된 항원과 평형시키고, 이후 결합된 항원을 항-Fab 항체-코팅된 평판으로 포획함으로써 측정된다 (참조: 예를 들면, Chen et al., J. Mol. Biol. 293:865-881(1999)). 검정을 위한 조건을 확립하기 위해, MICROTITER[®] 다중웰 평판 (Thermo Scientific)이 50 mM 탄산나트륨 (pH 9.6)에서 5 $\mu\text{g/ml}$ 의 포획 항-Fab 항체 (Cappel Labs)로 하룻밤 동안 코팅되고, 그리고 차후에, 실온 (대략 23°C)에서 2 내지 5 시간 동안 PBS에서 2% (w/v) 소 혈청 알부민으로 차단된다. 비흡착성 평판 (Nunc #269620)에서, 100 pM 또는 26 pM [^{125}I]-항원이 관심되는 Fab의 연속 희석액과 혼합된다 (예를 들면, Presta et al., Cancer Res. 57:4593-4599 (1997)에서 항-VEGF 항체, Fab-12의 사정과 일치). 관심되는 Fab는 이후, 하룻밤 동안 항온처리된다; 하지만, 항온처리는 평형이 도달되도록 담보하기 위해 더 긴 기간 (예를 들면, 약 65 시간) 동안 계속될 수도 있다. 그 후에, 혼합물이 실온에서 항온처리를 위해 포획 평판으로 이전된다 (예를 들면, 1 시간 동안). 용액은 이후, 제거되고, 그리고 평판이 PBS에서 0.1% 폴리소르베이트 20 (TWEEN-20[®])으로 8회 세척된다. 평판이 건조될 때, 150 μl /웰의 신틸란트 (MICROSCINT-20[™]; Packard)가 첨가되고, 그리고 이들 평판은 TOPCOUNT[™] 감마 계수기 (Packard)에서 10 분 동안 계수된다. 최대 결합의 20% 이하이거나 또는 이와 동등한 결합을 제공하는 각 Fab의 농도가 경쟁적 결합 검정에서 이용을 위해 선택된다.
- [0322] 다른 양상에 따라서, K_D 는 BIACORE[®] 표면 플라스몬 공명 검정을 이용하여 측정된다. 예를 들면, BIACORE[®]-2000 또는 BIACORE[®]-3000 (BIAcore, Inc., Piscataway, NJ)을 이용한 검정이 ~10 반응 단위 (RU)에서 고정된 항원 CM5 칩으로 25°C에서 수행된다. 한 양상에서, 카르복시메틸화된 텍스트란 바이오센서 칩 (CM5, BIAcore, Inc.)은 공급업체의 사용설명서에 따라 N-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필)-카르보디이미드 염산염 (EDC) 및 N-히드록시숙신이미드 (NHS)로 활성화된다. 항원은 거의 10 반응 단위 (RU)의 연계된 단백질을 달성하기 위해, 5 μl /분의 유속에서 주입 전에 10 mM 아세트산나트륨, pH 4.8로 5 $\mu\text{g/ml}$ (~0.2 μM)까지 희석된다. 항원의 주입 이후에, 반응하지 않은 기를 차단하기 위해 1 M 에탄올아민이 주입된다. 동역학 측정을 위해, Fab의 2배 연속 희석액 (0.78 nM 내지 500 nM)이 거의 25 μl /분의 유속에서 25°C에서 0.05% 폴리소르베이트 20 (TWEEN-20[™]) 계면활성제를 포함하는 PBS (PBST)에 주입된다. 연관 속도 (k_{on}) 및 해리 속도 (k_{off})는 연관과 해리 센서그램을 동시에 적합시킴으로써 단순한 1 대 1 랭뮤어 결합 모형 (BIACORE[®] 평가 소프트웨어 버전 3.2)을 이용하여 계산된다. 평형 해리 상수 (K_D)는 비율 k_{off}/k_{on} 으로서 계산된다. 참조: 예를 들면, Chen et al., J. Mol. Biol. 293:865-881 (1999). 온 레이트가 상기 표면 플라스몬 공명 검정에 의해 $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 를 초과하면, 온 레이트는 분광계, 예컨대 정지-유동 구비된 분광광도계 (Aviv Instruments) 또는 교반 큐벳이 달린 8000-시리즈 SLM-AMINCO[™] 분광광도계 (ThermoSpectronic)에서 측정될 때 증가하는 농도의 항원의 존재에서 PBS, pH 7.2에서, 20 nM 항-항원 항체 (Fab 형태)의 25°C에서 형광 방출 강도 (여기 = 295 nm; 방출 = 340 nm, 16 nm 대역)의 증가 또는 감소를 측정하는 형광 퀀칭 기술을 이용함으로써 결정될 수 있다.

- [0323] 2. 항체 단편
- [0324] 일정한 양상에서, 본원에서 제공된 항-TIGIT 길항제 항체, 항-CD20 항체 및/또는 항-CD38 항체는 항체 단편이다. 항체 단편은 Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂, Fv 및 scFv 단편, 그리고 아래에 설명된 다른 단편을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 일정한 항체 단편에 관한 리뷰를 위해, Hudson et al. *Nat. Med.* 9:129-134 (2003)를 참조한다. ScFv 단편의 리뷰를 위해, 예를 들면 Pluckthün, in *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., (Springer-Verlag, New York), pp. 269-315 (1994)를 참조한다; 또한, WO 93/16185; 및 U.S. 특허 번호 5,571,894와 5,587,458을 참조한다. 구체 수용체 결합 에피토프 잔기를 포함하고 증가된 생체내 반감기를 갖는 Fab 및 F(ab')₂ 단편에 관한 논의를 위해, U.S. 특허 번호 5,869,046을 참조한다.
- [0325] 디아바디는 이가 또는 이중특이적일 수 있는 2개의 항원 결합 부위를 갖는 항체 단편이다. 참조: 예를 들면, EP 404,097; WO 1993/01161; Hudson et al. *Nat. Med.* 9:129-134 (2003); 및 Hollinger et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448 (1993). 트리아바디 및 테트라바디 역시 Hudson et al. *Nat. Med.* 9:129-134 (2003)에서 설명된다.
- [0326] 단일 도메인 항체는 항체의 중쇄 가변 도메인 중에서 전부 또는 일부, 또는 항체의 경쇄 가변 도메인 중에서 전부 또는 일부를 포함하는 항체 단편이다. 일정한 양상에서, 단일 도메인 항체는 인간 단일 도메인 항체이다 (Domantis, Inc., Waltham, MA; 참조: 예를 들면, U.S. 특허 번호 6,248,516 B1).
- [0327] 항체 단편은 본원에서 설명된 바와 같이, 무손상 항체의 단백질을 소화뿐만 아니라 재조합 숙주 세포 (예를 들면 대장균 (*E. coli*) 또는 파지)에 의한 생산을 포함하지만 이들에 한정되지 않는 다양한 기술에 의해 만들어질 수 있다.
- [0328] 3. 키메라 및 인간화 항체
- [0329] 일정한 양상에서, 본원에서 제공된 항-TIGIT 길항제 항체, 항-CD20 항체 및/또는 항-CD38 항체는 키메라 항체이다. 일정한 키메라 항체는 예를 들면, U.S. 특허 번호 4,816,567; 및 Morrison et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855 (1984)에서 설명된다. 한 가지 실례에서, 키메라 항체는 비인간 가변 영역 (예를 들면, 생쥐, 쥐, 햄스터, 토끼, 또는 비인간 영장류, 예컨대 원숭이로부터 유래된 가변 영역) 및 인간 불변 영역을 포함한다. 추가의 실례에서, 키메라 항체는 "부류 전환된" 항체인데, 여기서 부류 또는 하위부류가 부모 항체의 것으로부터 변화되었다. 키메라 항체는 이들의 항원 결합 단편을 포함한다.
- [0330] 일정한 양상에서, 키메라 항체는 인간화 항체이다. 전형적으로, 비인간 항체는 부모 비인간 항체의 특이성 및 친화성을 유지하면서, 인간에 대한 면역원성을 감소시키기 위해 인간화된다. 일반적으로, 인간화 항체는 HVR, 예컨대 CDR (또는 이들의 부분)이 비인간 항체로부터 유래되고, 그리고 FR (또는 이들의 부분)이 인간 항체 서열로부터 유래되는 하나 또는 그 이상의 가변 도메인을 포함한다. 인간화 항체는 임의적으로, 인간 불변 영역의 적어도 일부를 또한 포함할 것이다. 일부 양상에서, 인간화 항체에서 일부 FR 잔기는 예를 들면, 항체 특이성 또는 친화성을 복원하거나 또는 향상시키기 위해, 비인간 항체 (예를 들면, HVR 잔기가 유래되는 항체)로부터 상응하는 잔기로 치환된다.
- [0331] 인간화 항체 및 이들을 만드는 방법은 예를 들면, Almagro and Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008)에서 리뷰되고, 그리고 예를 들면, Riechmann et al., *Nature* 332:323-329 (1988); Queen et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 86:10029-10033 (1989); US 특허 번호 5, 821,337, 7,527,791, 6,982,321 및 7,087,409; Kashmiri et al., *Methods* 36:25-34 (2005) (특이성 결정 영역 (SDR) 합체를 설명); Padlan, *Mol. Immunol.* 28:489-498 (1991) ("표면치환"을 설명); Dall'Acqua et al., *Methods* 36:43-60 (2005) ("FR 서플링"을 설명); 그리고 Osbourn et al., *Methods* 36:61-68 (2005) 및 Klimka et al., *Br. J. Cancer*, 83:252-260 (2000) (FR 서플링에 대한 "보도된 선택" 접근법을 설명)에서 더욱 설명된다.
- [0332] 인간화에 이용될 수 있는 인간 프레임워크 영역은 다음을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다: "최고 적합" 방법을 이용하여 선택된 프레임워크 영역 (참조: 예를 들면, Sims et al. *J. Immunol.* 151:2296 (1993)); 경쇄 또는 중쇄 가변 영역의 특정 하위군의 인간 항체의 공통 서열로부터 유래된 프레임워크 영역 (참조: 예를 들면, Carter et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:4285 (1992); 및 Presta et al. *J. Immunol.*, 151:2623 (1993)); 인간 성숙 (체성으로 돌연변이된) 프레임워크 영역 또는 인간 생식계열 프레임워크 영역 (참조: 예를 들면, Almagro and Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008)); 그리고 선별검사 FR 라이브러리로부터 유

래된 프레임워크 영역 (참조: 예를 들면, Baca et al., *J. Biol. Chem.* 272:10678-10684 (1997) 및 Rosok et al., *J. Biol. Chem.* 271:22611-22618 (1996)).

[0333] 4. 인간 항체

[0334] 일정한 양상에서, 본원에서 제공된 항-TIGIT 길항제 항체, 항-CD20 항체 및/또는 항-CD38 항체는 인간 항체이다. 인간 항체는 당해 분야에서 공지된 다양한 기술을 이용하여 생산될 수 있다. 인간 항체는 van Dijk and van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.* 5: 368-74 (2001) 및 Lonberg, *Curr. Opin. Immunol.* 20:450-459 (2008)에서 전반적으로 설명된다.

[0335] 인간 항체는 항원 공격에 대한 응답으로 무손상 인간 항체 또는 인간 가변 영역을 포함하는 무손상 항체를 생산 하도록 변형된 유전자도입 동물에 면역원을 투여함으로써 제조될 수 있다. 이런 동물은 전형적으로, 내인성 면역글로불린 좌위를 대체하거나, 또는 염색체외로 존재하거나 또는 동물의 염색체 내로 무작위로 통합되는 인간 면역글로불린 좌위 중에서 전부 또는 일부를 내포한다. 이런 유전자도입 생쥐에서, 내인성 면역글로불린 좌위는 일반적으로 비활성화된다. 유전자도입 동물로부터 인간 항체를 획득하기 위한 방법에 관한 리뷰를 위해, Lonberg, *Nat. Biotech.* 23:1117-1125 (2005)를 참조한다. 또한, 예를 들면, XENOMOUSE™ 기술을 설명하는 U.S. 특허 번호 6,075,181 및 6,150,584; HuMab® 기술을 설명하는 U.S. 특허 번호 5,770,429; K-M MOUSE® 기술을 설명하는 U.S. 특허 번호 7,041,870, 그리고 VelociMouse® 기술을 설명하는 U.S. 특허 출원 공개 번호 US 2007/0061900을 참조한다. 이런 동물에 의해 산출된 무손상 항체로부터 인간 가변 영역은 예로서, 상이한 인간 불변 영역과 조합함으로써 더욱 변형될 수 있다.

[0336] 인간 항체는 또한, 하이브리도마-기초된 방법에 의해 만들어질 수 있다. 인간 단일클론 항체의 생산을 위한 인간 골수종 및 생쥐-인간 헤테로골수종 세포주가 설명되었다. (참조: 예를 들면, Kozbor *J. Immunol.*, 133: 3001 (1984); Brodeur et al., *Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*, pp. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987); 및 Boerner et al., *J. Immunol.*, 147: 86 (1991).) 인간 B-세포 하이브리도마 기법을 통해 산출된 인간 항체 역시 Li et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006)에서 설명된다. 추가 방법은 예를 들면, U.S. 특허 번호 7,189,826 (하이브리도마 세포주로부터 단일클론 인간 IgM 항체의 생산을 설명) 및 Ni, *Xiandai Mianyixue*, 26(4):265-268 (2006) (인간-인간 하이브리도마를 설명)에서 설명된 것들을 포함한다. 인간 하이브리도마 기법 (트리오마 기술) 역시 Vollmers and Brandlein, *Histology and Histopathology*, 20(3):927-937 (2005) 및 Vollmers and Brandlein, *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 27(3):185-91 (2005)에서 설명된다.

[0337] 인간 항체는 또한, 인간-유래된 파지 전사 라이브러리에서 선택되는 Fv 클론 가변 도메인 서열을 단리함으로써 산출될 수 있다. 이런 가변 도메인 서열은 이후, 원하는 인간 불변 도메인과 조합될 수 있다. 항체 라이브러리로부터 인간 항체를 선택하기 위한 기술은 아래에 설명된다.

[0338] 5. 라이브러리-유래된 항체

[0339] 본원 발명의 항-TIGIT 길항제 항체, 항-CD20 항체 및/또는 항-CD38 항체는 원하는 활성 또는 활성들을 갖는 항체에 대해 조합 라이브러리를 선별검사함으로써 단리될 수 있다. 예를 들면, 파지 전사 라이브러리를 산출하고, 그리고 원하는 결합 특징을 소유하는 항체에 대해 이런 라이브러리를 선별검사하기 위한 다양한 방법이 당해 분야에서 공지된다. 이런 방법은 예를 들면, Hoogenboom et al. in *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, 2001)에서 리뷰되고, 그리고 예를 들면, McCafferty et al., *Nature* 348:552-554; Clackson et al., *Nature* 352: 624-628 (1991); Marks et al., *J. Mol. Biol.* 222: 581-597 (1992); Marks and Bradbury, in *Methods in Molecular Biology* 248:161-175 (Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003); Sidhu et al., *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004); Lee et al., *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093 (2004); Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34): 12467-12472 (2004); 및 Lee et al., *J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132(2004)에서 더욱 설명된다.

[0340] 일정한 파지 전사 방법에서, VH와 VL 유전자의 레퍼토리는 중합효소 연쇄 반응 (PCR)에 의해 별도로 클로닝되고 파지 라이브러리에서 무작위로 재조합되는데, 이들 라이브러리는 이후, Winter et al., *Ann. Rev. Immunol.*, 12: 433-455 (1994)에서 설명된 바와 같이 항원 결합 파지에 대해 선별검사될 수 있다. 파지는 전형적으로, 단일 사슬 Fv (scFv) 단편으로서 또는 Fab 단편으로서 항체 단편을 전시한다. 면역화된 공급원으로부터 라이브러리는 하이브리도마를 구축하는 요건 없이 면역원에 대한 높은 친화성 항체를 제공한다. 대안으로, 미경험 레퍼토리는 Griffiths et al., *EMBO J*, 12: 725-734 (1993)에 의해 설명된 바와 같이, 면역화 없이 넓은 범위의 비

자가 및 또한 자가 항원에 대한 항체의 단일 공급원을 제공하도록 클로닝될 수 있다 (예를 들면, 인간으로부터). 최종적으로, 미경험 라이브러리는 또한, Hoogenboom and Winter, *J. Mol. Biol.*, 227: 381-388 (1992)에 의해 설명된 바와 같이, 줄기 세포로부터 재배열되지 않은 V-유전자 분절을 클로닝하고, 그리고 고도로 가변적 CDR3 영역을 인코딩하고 시험관내에서 재배열을 달성하기 위한 무작위 서열을 내포하는 PCR 프라이머를 이용함으로써 합성적으로 만들어질 수 있다. 인간 항체 과지 라이브러리를 설명하는 특허 공보는 예를 들면, US 특허 번호 5,750,373, 그리고 US 특허 공개 번호 2005/0079574, 2005/0119455, 2005/0266000, 2007/0117126, 2007/0160598, 2007/0237764, 2007/0292936 및 2009/0002360을 포함한다.

[0341] 인간 항체 라이브러리로부터 단리된 항-TIGIT 길항제 항체, 항-CD20 항체 및/또는 항-CD38 항체 또는 항체 단편은 본원에서 인간 항체 또는 인간 항체 단편인 것으로 고려된다.

[0342] 6. 항체 변이체

[0343] 일정한 양상에서, 본원 발명의 항-TIGIT 길항제 항체, 항-CD20 항체 및/또는 항-CD38 항체의 아미노산 서열 변이체가 예기된다. 본원에서 상세하게 설명된 바와 같이, 항-TIGIT 길항제 항체, 항-CD20 항체 및/또는 항-CD38 항체는 원하는 구조적 및 기능적 특성에 근거하여 최적화될 수 있다. 예를 들면, 항체의 결합 친화성 및/또는 다른 생물학적 성질을 향상시키는 것이 바람직할 수 있다. 항체의 아미노산 서열 변이체는 상기 항체를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열 내로 적절한 변형을 도입함으로써, 또는 펩티드 합성에 의해 제조될 수 있다. 이런 변형은 예를 들면, 항체의 아미노산 서열로부터 결실 및/또는 이들 서열 내로 삽입 및/또는 이들 서열 내에 잔기의 치환을 포함한다. 최종 작제물이 원하는 특징, 예를 들면, 항원 결합을 소유한다면, 최종 작제물에 도달하기 위해 결실, 삽입 및 치환의 임의의 조합이 만들어질 수 있다.

[0344] I. 치환, 삽입 및 결실 변이체

[0345] 일정한 양상에서, 하나 또는 그 이상의 아미노산 치환을 갖는 항-TIGIT 길항제 항체, 항-CD20 항체 및/또는 항-CD38 항체 변이체가 제공된다. 치환적 돌연변이유발을 위한 관심되는 부위는 HVRs 및 FRs를 포함한다. 보존성 치환은 "바람직한 치환"의 표제 하에 표 1에서 도시된다. 더 실제적인 변화는 "예시적인 치환"의 표제 하에 표 1에서 제공되고, 그리고 아미노산 측쇄 부류에 관하여 아래에 더욱 설명된다. 아미노산 치환은 관심되는 항체 내로 도입될 수 있고, 그리고 산물은 원하는 활성, 예를 들면, 유지된/향상된 항원 결합, 감소된 면역원성, 또는 향상된 ADCC 또는 CDC에 대해 선별검사될 수 있다.

[0346] 표 1. 예시적이고 바람직한 아미노산 치환

표 1

본래 잔기	예시적인 치환	바람직한 치환
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn (N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg	Gln
Asp (D)	Glu; Asn	Glu
Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; 노르류신	Leu
Leu (L)	노르류신; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
Lys (K)	Arg; Gln; Asn	Arg
Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val; Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; 노르류신	Leu

- [0348] 아미노산은 공통 측쇄 특성에 따라 군화될 수 있다:
- [0349] (1) 소수성: 노르류신, Met, Ala, Val, Leu, Ile;
- [0350] (2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;
- [0351] (3) 산성: Asp, Glu;
- [0352] (4) 염기성: His, Lys, Arg;
- [0353] (5) 사슬 배향정위에 영향을 주는 잔기: Gly, Pro;
- [0354] (6) 방향족: Trp, Tyr, Phe.
- [0355] 비보존성 치환은 이들 부류 중에서 한 가지의 구성원을 다른 부류로 교환하는 것을 수반할 것이다.
- [0356] 치환 변이체의 한 가지 유형은 부모 항체의 하나 또는 그 이상의 추가변 영역 잔기를 치환하는 것을 수반한다 (예를 들면, 인간화 또는 인간 항체). 일반적으로, 추가 연구를 위해 선택되는 결과의 변이체(들)는 부모 항체에 비하여 일정한 생물학적 특성에서 변형 (예를 들면, 향상) (예를 들면, 증가된 친화성, 감소된 면역원성)을 가질 것이고 및/또는 부모 항체의 실제적으로 유지된 일정한 생물학적 특성을 가질 것이다. 예시적인 치환 변이체는 친화성 성숙된 항체인데, 이것은 예를 들면, 파지 전시-기초된 친화성 성숙 기술, 예컨대 본원에서 설명된 것들을 이용하여 편의하게 산출될 수 있다. 간단히 말하면, 하나 또는 그 이상의 HVR 잔기가 돌연변이되고, 그리고 변이체 항체는 파지에서 전시되고 특정 생물학적 활성 (예를 들면, 결합 친화성)에 대해 선별검사된다.
- [0357] 예를 들면, 항체 친화성을 향상시키기 위해 HVRs에서 변경 (예를 들면, 치환)이 만들어질 수 있다. 이런 변경은 HVR "핫스팟", 다시 말하면, 체성 성숙 과정 동안 높은 빈도로 돌연변이를 겪는 코돈에 의해 인코딩된 잔기 (예를 들면, Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008)) 및/또는 항원에 접촉하는 잔기에서 만들어질 수 있으며, 결과의 변이체 VH 또는 VL은 결합 친화성에 대해 검사된다. 이차 라이브러리를 구축하고 이들로부터 재선별함에 의한 친화성 성숙은 예를 들면, Hoogenboom et al. in *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, (2001).)에서 설명되었다. 친화성 성숙의 일부 양상에서, 다양성이 임의의 다양한 방법 (예를 들면, 오류 가능성 PCR, 사슬 서폴링, 또는 올리고뉴클레오타이드-유도 돌연변이)에 의해, 성숙을 위해 선택된 가변적 유전자 내로 도입된다. 이차 라이브러리가 이후 창출된다. 상기 라이브러리는 이후, 원하는 친화성을 갖는 임의의 항체 변이체를 확인하기 위해 선별검사된다. 다양성을 도입하기 위한 다른 방법은 HVR-지향된 접근법을 수반하는데, 여기서 여러 HVR 잔기 (예를 들면, 한 번에 4-6개 잔기)가 무작위화된다. 항원 결합에 관련된 HVR 잔기는 예를 들면, 알라닌 스캐닝 돌연변이유발 또는 모형화를 이용하여 특이적으로 확인될 수 있다. 특히, CDR-H3 및 CDR-L3이 종종 표적화된다.
- [0358] 일정한 양상에서, 치환, 삽입 또는 결실은 이런 변경이 항원에 결합하는 항체의 능력을 실제적으로 감소시키지 않으면, 하나 또는 그 이상의 HVRs 내에서 일어날 수 있다. 예를 들면, 결합 친화성을 실제적으로 감소시키지 않는 보존성 변경 (예를 들면, 본원에서 제시된 바와 같은 보존성 치환)이 HVRs에서 만들어질 수 있다. 이런 변경은 예를 들면, HVRs에서 항원 접촉 잔기의 외부에 있을 수 있다. 앞서 제공된 변이체 VH와 VL 서열의 일정한 양상에서, 각 HVR은 변경되지 않거나, 또는 단지 1개, 2개 또는 3개의 아미노산 치환을 포함한다.
- [0359] 돌연변이유발을 위해 표적화될 수 있는 항체의 잔기 또는 영역의 확인을 위한 유용한 방법은 Cunningham and Wells (1989) *Science*, 244:1081-1085에 의해 설명된 바와 같이 "알라닌 스캐닝 돌연변이유발"로 불린다. 이러한 방법에서, 잔기 또는 표적 잔기의 군 (예를 들면, 하전된 잔기, 예컨대 Arg, Asp, His, Lys 및 Glu)이 확인되고, 그리고 항체의 항원과의 상호작용이 영향을 받는 지를 결정하기 위해 중성 또는 음성으로 하전된 아미노산 (예를 들면, 알라닌 또는 폴리알라닌)에 의해 대체된다. 추가 치환은 초기 치환에 기능적 감수성을 나타내는 아미노산 위치에서 도입될 수 있다. 대안으로 또는 부가적으로, 항체 및 항원 사이에 접촉 포인트를 확인하기 위한 항원 항체 복합체의 결정 구조. 이런 접촉 잔기 및 인접한 잔기는 치환을 위한 후보로서 표적화되거나 또는 제거될 수 있다. 변이체는 그들이 원하는 특성을 내포하는 지를 결정하기 위해 선별검사될 수 있다.
- [0360] 아미노산 서열 삽입은 1개 잔기로부터 100개 또는 그 이상의 잔기를 내포하는 폴리펩티드까지의 길이 범위에서 변하는 아미노 및/또는 카르복실 말단 융합뿐만 아니라 단일 또는 복수 아미노산 잔기의 서열내 삽입을 포함한다. 말단 삽입의 실례는 N 말단 메티오닐 잔기를 갖는 항체를 포함한다. 항체 분자의 다른 삽입 변이체는 항체의 혈청 반감기를 증가시키는 효소 (예를 들면, ADEPT의 경우) 또는 폴리펩티드에 대한 항체의 N 또는 C 말단에

융합을 포함한다.

[0361] II. 글리코실화 변이체

[0362] 일정한 양상에서, 본원 발명의 항-TIGIT 길항제 항체, 항-CD20 항체 및/또는 항-CD38 항체는 항체가 글리코실화 되는 정도를 증가시키거나 또는 감소시키도록 변경될 수 있다. 본원 발명의 항-TIGIT 길항제 항체, 항-CD20 항체 및/또는 항-CD38 항체에 글리코실화 부위의 부가 또는 결실은 하나 또는 그 이상의 글리코실화 부위가 창출 되거나 또는 제거되도록 아미노산 서열을 변경함으로써 편의하게 달성될 수 있다.

[0363] 항체가 Fc 영역을 포함하는 경우에, 거기에 부착된 탄수화물은 변경될 수 있다. 포유류 세포에 의해 생산된 선 천적 항체는 전형적으로, Fc 영역의 CH2 도메인의 Asn297에 N-연쇄에 의해 일반적으로 부착되는 분지된, 바이안 테나리 올리고당류를 포함한다. 참조: 예를 들면, Wright et al. *TIBTECH* 15:26-32 (1997). 올리고당류는 다양 한 탄수화물, 예를 들면, 만노오스, N-아세틸 글루코사민 (GlcNAc), 갈락토오스 및 시알산뿐만 아니라 바이안테 나리 올리고당류 구조의 "줄기"에서 GlcNAc에 부착된 푸코오스를 포함할 수 있다. 일부 양상에서, 본원 발명의 항체에서 올리고당류의 변형은 일정한 향상된 특성을 갖는 항체 변이체를 창출하기 위해 만들어진다.

[0364] 한 양상에서, Fc 영역에 부착된 (직접적으로 또는 간접적으로) 푸코오스를 결여하는 탄수화물 구조를 갖는 항-TIGIT 길항제 항체, 항-CD20 항체 및/또는 항-CD38 항체 변이체가 제공된다. 예를 들면, 이런 항체에서 푸코오 스의 양은 1% 내지 80%, 1% 내지 65%, 5% 내지 65% 또는 20% 내지 40%일 수 있다. 푸코오스의 양은 예를 들면, WO 2008/077546에서 설명된 바와 같이, MALDI-TOF 질량 분광분석법에 의해 측정될 때, Asn 297에 부착된 모든 당구조의 총합 (예를 들면, 복합체, 하이브리드 및 높은 만노오스 구조)에 비하여, Asn297에서 당 사슬 내에 푸 코오스의 평균량을 계산함으로써 결정된다. Asn297은 Fc 영역 내에 대략 위치 297 (Fc 영역 잔기의 EU 넘버링) 에서 위치한 아스파라긴 잔기를 지칭한다; 하지만, Asn297은 또한, 항체에서 경미한 서열 변이로 인해, 위치 297의 대략 $\pm$ 3개 아미노산 상류 또는 하류에, 다시 말하면, 위치 294 및 300 사이에 위치될 수 있다. 이런 푸 코실화 변이체는 향상된 ADCC 기능을 가질 수 있다. 참조: 예를 들면, US 특허 공개 번호 US 2003/0157108 (Presta, L.); US 2004/0093621 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd). "탈푸코실화된" 또는 "푸코오스-결함성" 항체 변이체에 관련된 간행물의 실례는 다음을 포함한다: US 2003/0157108; WO 2000/61739; WO 2001/29246; US 2003/0115614; US 2002/0164328; US 2004/0093621; US 2004/0132140; US 2004/0110704; US 2004/0110282; US 2004/0109865; WO 2003/085119; WO 2003/084570; WO 2005/035586; WO 2005/035778; WO2005/053742; WO2002/031140; Okazaki et al. *J. Mol. Biol.* 336:1239-1249 (2004); Yamane-Ohnuki et al. *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004). 탈푸코실화된 항체를 생산할 수 있는 세포주의 실례는 단백질 푸코실화에서 결합성인 Lec13 CHO 세포 (Ripka et al. *Arch. Biochem. Biophys.* 249:533-545 (1986); US 특허 출원 번호 US 2003/0157108 A1, Presta, L; 및 WO 2004/056312 A1, Adams et al., 특히 실시예 11), 그리고 녹아웃 세포주, 예컨대 알파-1,6-푸코실전달효소 유전자, *FUT8*, 녹아웃 CHO 세포 (참조: 예를 들면, Yamane-Ohnuki et al. *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004); Kanda, Y. et al., *Biotechnol. Bioeng.*, 94(4):680-688 (2006); 및 WO2003/085107)를 포함한다.

[0365] 상기에 비추어, 일부 양상에서, 본원 발명의 방법은 분할된, 용량 증량 투약 섭생의 문맥에서 비당화 부위 돌연 변이를 포함하는 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 티라글 루맵)) 및/또는 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툽시맵) 또는 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맵) 변이체를 개 체에게 투여하는 단계를 수반한다. 일부 양상에서, 비당화 부위 돌연변이는 항체의 작동체 기능을 감소시킨다. 일부 양상에서, 비당화 부위 돌연변이는 치환 돌연변이이다. 일부 양상에서, 항체는 작동체 기능을 감소시키는 Fc 영역에서 치환 돌연변이를 포함한다. 일부 양상에서, 치환 돌연변이는 아미노산 잔기 N297, L234, L235 및/ 또는 D265 (EU 넘버링)에 위치한다. 일부 양상에서, 치환 돌연변이는 N297G, N297A, L234A, L235A, D265A 및 P329G로 구성된 군에서 선택된다. 일부 양상에서, 치환 돌연변이는 아미노산 잔기 N297에 위치한다. 바람직한 양상에서, 치환 돌연변이는 N297A이다.

[0366] 항-TIGIT 길항제 항체, 항-CD20 항체 및/또는 항-CD38 항체 변이체는 양분된 올리고당류가 더욱 제공되는데, 예 를 들면, 여기서 항체의 Fc 영역에 부착된 바이안테나리 올리고당류는 GlcNAc에 의해 양분된다. 이런 항체 변이 체는 감소된 푸코실화 및/또는 향상된 ADCC 기능을 가질 수 있다. 이런 항체 변이체의 실례는 예를 들면, WO 2003/011878 (Jean-Mairet et al.); US 특허 번호 6,602,684 (Umana et al.); 및 US 2005/0123546 (Umana et al.)에서 설명된다. 올리고당류 내에 적어도 하나의 갈락토오스 잔기가 Fc 영역에 부착되는 항체 변이체 역시 제공된다. 이런 항체 변이체는 향상된 CDC 기능을 가질 수 있다. 이런 항체 변이체는 예를 들면, WO 1997/30087 (Patel et al.); WO 1998/58964 (Raju, S.); 및 WO 1999/22764 (Raju, S.)에서 설명된다.

[0367] III. Fc 영역 변이체

[0368] 일정한 양상에서, 하나 또는 그 이상의 아미노산 변형이 본원 발명의 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 티라글루맵)), 항-CD20 항체 (예를 들면, 리톡시맵) 및/또는 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맵)의 Fc 영역 내로 도입되고, 그것에 의하여 Fc 영역 변이체가 산출된다 (참조: 예를 들면, US 2012/0251531). Fc 영역 변이체는 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치에서 아미노산 변형 (예를 들면, 치환)을 포함하는 인간 Fc 영역 서열 (예를 들면, 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 Fc 영역)을 포함할 수 있다.

[0369] 일정한 양상에서, 본원 발명은 전부는 아니지만 일부 작동체 기능을 소유하는 항-TIGIT 길항제 항체, 항-CD20 항체, 또는 항체 항-CD38 항체 변이체를 예기하는데, 이들 기능으로 인해 이것은 생체내에서 항체의 반감기가 중요하고, 반면 일정한 작동체 기능 (예를 들면, 보체 및 ADCC)이 불필요하거나 또는 유해한 적용을 위한 바람직한 후보가 된다. CDC 및/또는 ADCC 활성의 감소/고갈을 입증하기 위해 시험관내 및/또는 생체내 세포독성 검정이 수행될 수 있다. 예를 들면, 항체가 FcγR 결합을 결여 (따라서, ADCC 활성을 아마도 결여)하지만, FcRn 결합 능력을 유지하도록 담보하기 위해, Fc 수용체 (FcR) 결합 검정이 수행될 수 있다. ADCC를 매개하기 위한 일차 세포, NK 세포는 Fc(RIII)만을 발현하고, 반면 단핵구는 Fc(RI, Fc(RII 및 Fc(RIII)을 발현한다. 조혈 세포 상에서 FcR 발현은 Ravetch and Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492 (1991)의 464 페이지의 표 3에서 요약된다. 관심되는 분자의 ADCC 활성을 사정하기 위한 시험관내 검정의 무제한적 실례는 U.S. 특허 번호 5,500,362 (예를 들면, Hellstrom, I. et al. *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986)을 참조한다) 및 Hellstrom, I et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985); 5,821,337 (Bruggemann, M. et al., *J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987)을 참조한다)에서 설명된다. 대안으로, 비방사성 검정법이 이용될 수 있다 (참조: 예를 들면, 유세포분석법의 경우에 ACTI™ 비방사성 세포독성 검정 (CellTechnology, Inc. Mountain View, CA; 및 CYTOTOX96® 비방사성 세포독성 검정 (Promega, Madison, WI)). 이런 검정을 위한 유용한 작동체 세포는 말초혈 단핵 세포 (PBMC) 및 자연 킬러 (NK) 세포를 포함한다. 대안으로, 또는 부가적으로, 관심되는 분자의 ADCC 활성은 생체내에서, 예를 들면, 동물 모형, 예컨대 Clynes et al. *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 95:652-656 (1998)에서 개시된 것에서 사정될 수 있다. 항체가 C1q에 결합할 수 없고, 따라서 CDC 활성을 결여한다는 것을 입증하기 위해, C1q 결합 검정 또한 실행될 수 있다. 참조: 예를 들면, WO 2006/029879 및 WO 2005/100402에서 C1q와 C3c 결합 ELISA. 보체 활성화를 사정하기 위해, CDC 검정이 수행될 수 있다 (참조: 예를 들면, Gazzano-Santoro et al. *J. Immunol. Methods* 202:163 (1996); Cragg, M.S. et al. *Blood*. 101:1045-1052 (2003); 및 Cragg, M.S. and M.J. Glennie *Blood*. 103:2738-2743 (2004)). FcRn 결합 및 생체내 소실/반감기 결정이 또한, 당해 분야에서 공지된 방법을 이용하여 수행될 수 있다 (참조: 예를 들면, Petkova, S.B. et al. *Int'l. Immunol.* 18(12):1759-1769 (2006)).

[0370] 감소된 작동체 기능을 갖는 항체는 Fc 영역 잔기 238, 265, 269, 270, 297, 327 및 329 중에서 하나 또는 그 이상의 치환을 갖는 것들을 포함한다 (U.S. 특허 번호 6,737,056 및 8,219,149). 이런 Fc 돌연변이체는 잔기 265 및 297의 알라닌으로의 치환을 갖는 이른바 "DANA" Fc 돌연변이체를 비롯하여, 아미노산 위치 265, 269, 270, 297 및 327 중 2개 또는 그 이상에서 치환을 갖는 Fc 돌연변이체를 포함한다 (US 특허 번호 7,332,581 및 8,219,149).

[0371] 일정한 양상에서, 항체 내에 야생형 인간 Fc 영역의 위치 329에서 프롤린이 글리신 또는 아르기닌, 또는 Fc의 프롤린 329 및 FcγRIII의 트립토판 잔기 Trp 87과 Trp 110 사이에 형성되는 Fc/Fc.감마 수용체 인터페이스 내에 프롤린 샌드위치를 파괴할 만큼 충분히 큰 아미노산 잔기로 치환된다 (Sondermann et al.: *Nature* 406, 267-273 (20 Jul. 2000)). 일정한 양상에서, 항체는 적어도 한 가지 추가 아미노산 치환을 포함한다. 한 양상에서, 추가 아미노산 치환은 S228P, E233P, L234A, L235A, L235E, N297A, N297D, 또는 P331S이고, 그리고 또 다른 양상에서 적어도 한 가지 추가 아미노산 치환은 인간 IgG1 Fc 영역의 L234A와 L235A 또는 인간 IgG4 Fc 영역의 S228P와 L235E이고 (참조: 예를 들면, US 2012/0251531), 그리고 또 다른 양상에서 적어도 한 가지 추가 아미노산 치환은 인간 IgG1 Fc 영역의 L234A 및 L235A 및 P329G이다.

[0372] FcRs에 향상된 또는 축소된 결합을 갖는 일정한 항체 변이체가 설명된다. (참조: 예를 들면, U.S. 특허 번호 6,737,056; WO 2004/056312, 그리고 Shields et al., *J. Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001).)

[0373] 일정한 양상에서, 항체 변이체는 ADCC를 향상시키는 하나 또는 그 이상의 아미노산 치환, 예를 들면 Fc 영역의 위치 298, 333 및/또는 334 (잔기의 EU 넘버링)에서 치환을 갖는 Fc 영역을 포함한다.

- [0374] 일부 양상에서, 예를 들면, US 특허 번호 6,194,551, WO 99/51642 및 Idusogie et al. *J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000)에서 설명된 바와 같이, 변경된 (다시 말하면, 향상된 또는 축소된) C1q 결합 및/또는 보체 의존성 세포독성 (CDC)을 유발하는 Fc 영역에서 변경이 만들어진다.
- [0375] 증가된 반감기, 그리고 태아에 모체 IgGs의 전달을 책임지는 신생아 Fc 수용체 (FcRn)에 향상된 결합을 갖는 항체 (Guyer et al., *J. Immunol.* 117:587 (1976) 및 Kim et al., *J. Immunol.* 24:249 (1994))는 US2005/0014934A1 (Hinton et al.)에서 설명된다. 이들 항체는 FcRn에 Fc 영역의 결합을 향상시키는, 그 안에 하나 또는 그 이상의 치환을 갖는 Fc 영역을 포함한다. 이런 Fc 변이체는 다음의 Fc 영역 잔기: 238, 256, 265, 272, 286, 303, 305, 307, 311, 312, 317, 340, 356, 360, 362, 376, 378, 380, 382, 413, 424 또는 434 중 하나 또는 그 이상에서 치환, 예를 들면, Fc 영역 잔기 434의 치환을 갖는 것들을 포함한다 (US 특허 번호 7,371,826).
- [0376] Fc 영역 변이체의 다른 실례와 관련하여, Duncan & Winter, *Nature* 322:738-40 (1988); U.S. 특허 번호 5,648,260; U.S. 특허 번호 5,624,821; 및 WO 94/29351을 또한 참조한다.
- [0377] 일부 양상에서 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 티라골루맵)), 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툽시맵) 및/또는 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맵)는 N297G 돌연변이를 포함하는 Fc 영역을 포함한다.
- [0378] 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 티라골루맵)), 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툽시맵) 및/또는 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맵)는 하나 또는 그 이상의 중쇄 불변 도메인을 포함하고, 여기서 하나 또는 그 이상의 중쇄 불변 도메인은 첫 번째 CH1 (CH₁) 도메인, 첫 번째 CH2 (CH₂) 도메인, 첫 번째 CH3 (CH₃) 도메인, 두 번째 CH1 (CH₁) 도메인, 두 번째 CH2 (CH₂) 도메인 및 두 번째 CH3 (CH₃) 도메인에서 선택된다. 일부 양상에서, 하나 또는 그 이상의 중쇄 불변 도메인 중 적어도 하나는 다른 중쇄 불변 도메인과 대합된다. 일부 양상에서, CH₃₁ 및 CH₃₂ 도메인은 각각, 용기 또는 공동을 포함하고, 그리고 여기서 CH₃₁ 도메인 내에 용기 또는 공동은 각각, CH₃₂ 도메인 내에 공동 또는 용기에서 위치가능하다. 일부 양상에서, CH₃₁ 및 CH₃₂ 도메인은 상기 용기와 공동 사이의 인터페이스에서 만난다. 일부 양상에서, CH₂₁ 및 CH₂₂ 도메인은 각각, 용기 또는 공동을 포함하고, 그리고 여기서 CH₂₁ 도메인 내에 용기 또는 공동은 각각, CH₂₂ 도메인 내에 공동 또는 용기에서 위치가능하다. 다른 양상에서, CH₂₁ 및 CH₂₂ 도메인은 상기 용기와 공동 사이의 인터페이스에서 만난다. 일부 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 티라골루맵)), 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툽시맵) 및/또는 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맵)는 IgG1 항체이다.
- [0379] IV. 시스테인 가공된 항체 변이체
- [0380] 일정한 양상에서, 시스테인 가공된 항-TIGIT 길항제 항체, 항-CD20 항체 및/또는 항-CD38 항체, 예를 들면 "thioMAbs"를 창출하는 것이 바람직한데, 여기서 항체의 하나 또는 그 이상의 잔기가 시스테인 잔기로 치환된다. 특정한 양상에서, 치환된 잔기는 상기 항체의 접근가능한 부위에서 발생한다. 이들 잔기를 시스테인으로 치환함으로써, 반응성 티올기는 따라서, 항체의 접근가능한 부위에서 위치되고, 그리고 상기 항체를 다른 모이어티, 예컨대 약물 모이어티 또는 링커-약물 모이어티에 접합하여 본원에서 더욱 설명된 바와 같은 면역접합체를 창출하는 데 이용될 수 있다. 일정한 양상에서, 하기 잔기 중에서 하나 또는 그 이상이 시스테인으로 치환된다: 경쇄의 V205 (Kabat 넘버링); 중쇄의 A118 (EU 넘버링); 및 중쇄 Fc 영역의 S400 (EU 넘버링). 시스테인 가공된 항체는 예를 들면, U.S. 특허 번호 7,521,541에서 설명된 바와 같이 산출될 수 있다.
- [0381] V. 항체 유도체
- [0382] 일정한 양상에서, 본원에서 제공된 본원 발명의 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 항-TIGIT 길항제 항체 또는 이의 변이체 (예를 들면, 티라골루맵)), 본원 발명의 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툽시맵) 및/또는 본원 발명의 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맵 또는 이의 변이체)는 당해 분야에서 공지되고 쉽게 가용한 추가의 비단백질성 모이어티를 내포하도록 더욱 변형된다. 항체의 유도체화에 적합한 모이어티는 수용성 중합체를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 수용성 중합체의 무제한적 실례는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 에틸렌 글리콜/프로필렌 글리콜의 공중합체, 카르복시메틸셀룰로오스, 덱스트란, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리-1, 3-디옥솔란, 폴리-1,3,6-트리옥산, 에틸렌/말레산 무수물 공중합체, 폴리아미노산 (동중중합체 또는 무작위 공중합

체), 그리고 텍스트란 또는 폴리(n-비닐 피롤리돈)폴리에틸렌 글리콜, 프로프로필렌 글리콜 동중중합체, 프롤릴 프로필렌 산화물/에틸렌 산화물 공중합체, 폴리옥시에틸화된 폴리를 (예를 들면, 글리세롤), 폴리비닐 알코올, 그리고 이들의 혼합물을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 폴리에틸렌 글리콜 프로피온알데히드는 물에서 안정성으로 인해, 제조 시에 이점을 가질 수 있다. 중합체는 임의의 분자량일 수 있고, 그리고 분지되거나 또는 분지되지 않을 수 있다. 항체에 부착된 중합체의 숫자는 변할 수 있고, 그리고 하나 이상의 중합체가 부착되면, 이들은 동일하거나 상이한 분자일 수 있다. 일반적으로, 유도체화에 이용되는 중합체의 숫자 및/또는 유형은 항상되는 항체의 특정 특성 또는 기능, 항체 유도체가 규정된 조건 하에 요법에서 이용될 것인지의 여부 등을 포함하지만 이들에 한정되지 않는 고려 사항에 근거하여 결정될 수 있다.

[0383] 다른 양상에서, 방사선에 노출에 의해 선택적으로 가열될 수 있는 항체 및 비단백질성 모이어티의 접합체가 제공된다. 한 양상에서, 비단백질성 모이어티는 탄소 나노튜브이다 (Kam et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 11600-11605 (2005)). 방사선은 임의의 파장일 수 있고, 그리고 일상적인 세포를 훼손하지 않지만 비단백질성 모이어티를 항체-비단백질성 모이어티 근위의 세포가 사멸되는 온도까지 가열하는 파장을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0384] **제조합 생산 방법**

[0385] 본원 발명의 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 티라골루맵)), 항-CD20 항체 (예를 들면, 리톡시맵) 및/또는 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투맵)는 예를 들면 U.S. 특허 번호 4,816,567 (이것은 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다)에서 설명된 바와 같이, 제조합 방법과 조성물을 이용하여 생산될 수 있다.

[0386] 항-TIGIT 길항제 항체, 항-CD20 항체 및/또는 항-CD38 항체의 제조합 생산의 경우에, 항체를 인코딩하는 핵산이 단리되고, 그리고 숙주 세포에서 추가 클로닝 및/또는 발현을 위해 하나 또는 그 이상의 벡터 내로 삽입된다. 이런 핵산은 전통적인 절차를 이용하여 (예를 들면, 항체의 중쇄와 경쇄를 인코딩하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오타이드 프로브를 이용함으로써) 쉽게 단리되고 염기서열분석될 수 있다.

[0387] 항체-인코딩 벡터의 클로닝 또는 발현을 위한 적합한 숙주 세포는 본원에서 설명된 원핵 또는 진핵 세포를 포함한다. 예를 들면, 항체는 특히 글리코실화 및 Fc 작동체 기능이 필요하지 않을 때 세균에서 생산될 수 있다. 세균에서 항체 단편 및 폴리펩티드의 발현에 대해, 예를 들면, U.S. 특허 번호 5,648,237, 5,789,199 및 5,840,523을 참조한다. (대장균 (*E. coli*)에서 항체 단편의 발현을 설명하는, Charlton, *Methods in Molecular Biology*, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ, 2003), pp. 245-254를 또한 참조한다). 발현 후, 항체는 가용성 분획물에서 세균 세포 페이스트로부터 단리될 수 있고 더욱 정제될 수 있다.

[0388] 원핵생물에 더하여, 진핵 미생물, 예컨대 글리코실화 경로가 "인간화"되어, 부분적으로 또는 완전 인간 글리코실화 패턴을 갖는 항체의 생산을 유발하는 균류 및 효모 균주를 비롯한, 실모양 균류 또는 효모가 항체-인코딩 벡터에 대한 적합한 클로닝 또는 발현 숙주이다. 참조: Gerngross, *Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004) 및 Li et al., *Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006).

[0389] 글리코실화된 항체의 발현을 위한 적합한 숙주 세포는 또한, 다세포 생물체 (무척추동물 및 척추동물)로부터 유래된다. 무척추동물 세포의 실례는 식물과 곤충 세포를 포함한다. 특히, 스포도프테라 프루기페르다 (*Spodoptera frugiperda*) 세포의 형질감염을 위해, 곤충 세포와 함께 이용될 수 있는 다양한 바쿨로바이러스 게통이 확인되었다.

[0390] 식물 세포 배양액 또한, 숙주로서 활용될 수 있다. 참조: 예를 들면, US 특허 번호 5,959,177, 6,040,498, 6,420,548, 7,125,978 및 6,417,429 (유전자도입 식물에서 항체를 생산하기 위한 PLANTIBODIES™ 기술을 설명).

[0391] 척추동물 세포 또한, 숙주로서 이용될 수 있다. 예를 들면, 현탁 상태에서 성장하도록 적응되는 포유류 세포주가 유용할 수 있다. 유용한 포유류 숙주 세포주의 다른 실례는 SV40에 의해 형질전환된 원숭이 신장 CV1 세포주 (COS-7); 인간 배아 신장 세포주 (예를 들면, Graham et al., *J. Gen Virol.* 36:59 (1977)에서 설명된 바와 같은 293 또는 293 세포); 아기 햄스터 신장 세포 (BHK); 생쥐 세르톨리 세포 (예를 들면, Mather, *Biol. Reprod.* 23:243-251 (1980)에서 설명된 바와 같은 TM4 세포); 원숭이 신장 세포 (CV1); 아프리카 녹색 원숭이 신장 세포 (VERO-76); 인간 경부 암종 세포 (HELA); 개 신장 세포 (MDCK; 버팔로 쥐 간 세포 (BRL 3A); 인간 폐 세포 (W138); 인간 간 세포 (Hep G2); 생쥐 유방 종양 (MMT 060562); 예를 들면, Mather et al., *Annals N.Y. Acad. Sci.* 383:44-68 (1982)에서 설명된 바와 같은 TRI 세포; MRC 5 세포; 및 FS4 세포이다. 다른 유용한 포유류 숙주 세포주는 DHFR- CHO 세포를 비롯한, 중국 햄스터 난소 (CHO) 세포 (Urlaub et al., *Proc.*

Natl. Acad. Sci. USA 77:4216 (1980)); 그리고 골수종 세포주, 예컨대 YO, NSO 및 Sp2/0을 포함한다. 항체 생산에 적합한 일정한 포유류 숙주 세포주에 관한 리뷰를 위해, 예를 들면, Yazaki and Wu, *Methods in Molecular Biology*, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ), pp. 255-268 (2003)을 참조한다.

[0392] 면역접합체

[0393] 본원 발명은 또한, 하나 또는 그 이상의 세포독성 작용제, 예컨대 화학요법제 또는 약물, 성장 저해제, 독소 (예를 들면, 단백질 독소, 세균, 진균, 식물 또는 동물 기원의 효소적으로 활성 독소, 또는 이들의 단편), 또는 방사성동위원소에 접합된 본원 발명의 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 티라글루맵)), 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툭시맵) 및/또는 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맵)를 포함하는 면역접합체를 제공한다.

[0394] 일부 양상에서, 면역접합체는 항체-약물 접합체 (ADC)인데, 여기서 항체는 메이탄시노이드 (U.S. 특허 번호 5,208,020, 5,416,064 및 유럽 특허 EP 0 425 235 B1을 참조한다); 아우리스타틴, 예컨대 모노메틸라우리스타틴 약물 모이어티 DE 및 DF (MMAE 및 MMAF) (U.S. 특허 번호 5,635,483 및 5,780,588 및 7,498,298을 참조한다); 둘라스타틴; 칼리키아마이신 또는 이의 유도체 (U.S. 특허 번호 5,712,374, 5,714,586, 5,739,116, 5,767,285, 5,770,701, 5,770,710, 5,773,001 및 5,877,296; Hinman et al., *Cancer Res.* 53:3336-3342 (1993); 및 Lode et al., *Cancer Res.* 58:2925-2928 (1998)을 참조한다); 안트라사이클린, 예컨대 다우노마이신 또는 독소루비신 (Kratz et al., *Current Med. Chem.* 13:477-523 (2006); Jeffrey et al., *Bioorganic & Med. Chem. Letters* 16:358-362 (2006); Torgov et al., *Bioconj. Chem.* 16:717-721 (2005); Nagy et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97:829-834 (2000); Dubowchik et al., *Bioorg. & Med. Chem. Letters* 12:1529-1532 (2002); King et al., *J. Med. Chem.* 45:4336-4343 (2002); 및 U.S. 특허 번호 6,630,579를 참조한다); 메토트렉산트; 빈테신; 탁산, 예컨대 도세탁셀, 파클리탁셀, 라로탁셀, 테세탁셀 및 오르타탁셀; 트리코테셀; 및 CC1065를 포함하지만 이들에 한정되지 않는 하나 또는 그 이상의 약물에 접합된다.

[0395] 다른 양상에서, 면역접합체는 디프테리아 A 사슬, 디프테리아 독소의 비결합 활성 단편, 외독소 A 사슬 (녹농균 (*Pseudomonas aeruginosa*)으로부터), 리신 A 사슬, 아브린 A 사슬, 모데신 A 사슬, 알파-사르신, 알레우리테스 포르디 (*Aleurites fordii*) 단백질, 디안틴 단백질, 피토라카 아메리카나 (*Phytolaca americana*) 단백질 (PAPI, PAPII 및 PAP-S), 모모디카 차란티아 (*Momordica charantia*) 저해제, 쿠르신, 크로틴, 사파오나리아 오피시날리스 (*sapaonaria officinalis*) 저해제, 젤로닌, 미토젤린, 레스트릭토신, 페노마이신, 에노마이신 및 트리코테셀을 포함하지만 이들에 한정되지 않는 효소적으로 활성 독소 또는 이의 단편에 접합된 본원에서 설명된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 티라글루맵), 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툭시맵) 및/또는 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맵)를 포함한다.

[0396] 다른 양상에서, 면역접합체는 방사접합체를 형성하기 위해 방사성 원자에 접합된 본원에서 설명된 바와 같은 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 티라글루맵), 본원에서 설명된 바와 같은 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툭시맵) 및/또는 본원에서 설명된 바와 같은 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맵)를 포함한다. 다양한 방사성 동위원소가 방사접합체의 생산에 가용하다. 실례는 ^{211}At , ^{131}I , ^{125}I , ^{90}Y , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{153}Sm , ^{212}Bi , ^{32}P , ^{212}Pb 및 Lu의 방사성 동위원소를 포함한다. 방사접합체가 검출에 이용될 때, 이것은 신티그래피 연구를 위한 방사성 원자, 예를 들면, tc99m 또는 I123, 또는 핵 자기 공명 (NMR) 영상화 (자기 공명 영상법, mri로서 또한 알려져 있음)를 위한 스핀 표지, 예컨대 요오드-123 어게인, 요오드-131, 인듐-111, 플루오르-19, 탄소-13, 질소-15, 산소-17, 가돌리늄, 망간 또는 철을 포함할 수 있다.

[0397] 항체 및 세포독성 작용제의 접합체는 다양한 이중기능성 단백질 연계 작용제, 예컨대 N-숙신이미딜-3-(2-피리딜 디티오) 프로피온산염 (SPDP), 숙신이미딜-4-(N-말레이미도메틸) 시클로헥산-1-카복실산염 (SMCC), 이미노티올란 (IT), 이미도에스테르의 이중기능성 유도체 (예를 들면, 디메틸 아디피미데이트 HCl), 활성 에스테르 (예를 들면, 디숙신이미딜 수베르산염), 알데히드 (예를 들면, 글루타르알데히드), 비스-아지도 화합물 (예를 들면, 비스 (p-아지도벤조일) 헥산디아민), 비스-디아조늄 유도체 (예를 들면, 비스-(p-디아조늄벤조일)-에틸렌디아민), 디이소시아네이트 (예를 들면, 톨루엔 2,6-디이소시아네이트) 및 비스-활성 플루오르 화합물 (예를 들면, 1,5-디플루오로-2,4-디니트로벤젠)을 이용하여 만들어질 수 있다. 예를 들면, 리신 면역독소는 Vitetta et al., *Science* 238:1098 (1987)에서 설명된 바와 같이 제조될 수 있다. 탄소-14-표지화된 1-이소티오시아나토벤질-3-메틸디에틸렌 트리아민펜타아세트산 (MX-DTPA)은 항체에 방사성뉴클레오타이드의 접합을 위한 예시적인 킬레이트화제이다. W094/11026을 참조한다. 링커는 세포에서 세포독성 약물의 방출을 용이하게 하는 "개열가능한 링커"일 수 있다. 예를 들면, 산-불안정 링커, 펩티드분해효소-민감성 링커, 광불안정 링커, 디메틸 링커 또는 이

항화물-내포 링커 (Chari et al., *Cancer Res.* 52:127-131 (1992); U.S. 특허 번호 5,208,020)가 이용될 수 있다.

[0398] 본원에서 면역접합체 또는 ADCs는 상업적으로 가용한 (예를 들면, Pierce Biotechnology, Inc., Rockford, IL., U.S.A로부터) BMPS, EMCS, GMBs, HBVS, LC-SMCC, MBS, MPBH, SBAP, SIA, SIAB, SMCC, SMPB, SMPH, 술폰-EMCS, 술폰-GMBs, 술폰-KMUS, 술폰-MBS, 술폰-SIAB, 술폰-SMCC 및 술폰-SMPB, 그리고 SVSB (숙신이미딜-(4-비닐술폰)벤조에이트)를 포함하지만 이들에 한정되지 않는 교차연결제 시약으로 제조된 이와 같은 접합체를 명시적으로 예기하지만, 이들에 한정되지 않는다.

[0399] V. 제약학적 조성물과 제제

[0400] 본원에서 설명된 임의의 항-TIGIT 길항제 항체 및 항-CD20 항체 또는 항-CD38 항체가 제약학적 조성물과 제제에서 이용될 수 있다. 항-TIGIT 길항제 항체 및 항-CD20 항체 또는 항-CD38 항체의 제약학적 조성물과 제제는 동결 건조된 제제 또는 수성 용액의 형태에서, 원하는 정도의 순도를 갖는 이런 항체를 한 가지 또는 그 이상의 임의적인 제약학적으로 허용되는 운반체와 혼합함으로써 제조될 수 있다 (*Remington's Pharmaceutical Sciences* 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)). 제약학적으로 허용되는 운반체는 일반적으로, 이용된 용량과 농도에서 수 용자에게 비독성이고, 그리고 하기를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다: 완충액, 예컨대 인산염, 구연산염, 그리고 다른 유기 산; 아스코르빈산 및 메티오닌을 비롯한 항산화제; 보존제 (예컨대 옥타데실디메틸벤질 염화암모늄; 염화헥사메토늄; 염화벤잘코늄; 염화벤제토늄; 페놀, 부틸 또는 벤질 알코올; 알킬 파라벤, 예컨대 메틸 또는 프로필 파라벤; 카테콜; 레소르시놀; 시클로헥산올; 3-펜탄올; 및 m-크레졸); 저분자량 (약 10개 이하의 잔기) 폴리펩티드; 단백질, 예컨대 혈청 알부민, 젤라틴, 또는 면역글로불린; 친수성 중합체, 예컨대 폴리비닐피롤리돈; 아미노산, 예컨대 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌 또는 리신; 당당류, 이당류, 그리고 글루코오스, 만노오스 또는 텍스트린을 비롯한 다른 탄수화물; 킬레이트화제, 예컨대 EDTA; 당, 예컨대 수크로오스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨; 염-형성 반대 이온, 예컨대 나트륨; 금속 착물 (예를 들면, Zn-단백질 복합체); 및/또는 비이온성 계면활성제, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 (PEG). 본원에서 예시적인 제약학적으로 허용되는 운반체는 세포간 약물 분산 작용제, 예컨대 가용성 중성-활성 히알루론산분해효소 당단백질 (sHASEGP), 예를 들면, 인간 가용성 PH-20 히알루론산분해효소 당단백질, 예컨대 rHuPH20 (HYLENEX[®], Baxter International, Inc.)을 더욱 포함한다. rHuPH20을 포함하는 일정한 예시적인 sHASEGP 및 이용 방법은 US 특허 공개 번호 2005/0260186 및 2006/0104968에서 설명된다. 한 양상에서, sHASEGP는 한 가지 또는 그 이상의 추가 글리코사미노글리카나아제, 예컨대 콘드로이티나아제와 조합된다.

[0401] 예시적인 동결 건조된 항체 제제는 US 특허 번호 6,267,958에서 설명된다. 수성 항체 제제는 US 특허 번호 6,171,586 및 WO2006/044908에서 설명된 것들을 포함하는데, 후자 제제는 히스티딘-아세트산염 완충액을 포함한다.

[0402] 본원에서 제제는 또한, 치료되는 특정 징후에 대해 필요에 따라 한 가지 이상의 활성 화합물, 바람직하게는 서로에 부정적으로 영향을 주지 않는 상보성 활성을 갖는 것들을 내포할 수 있다. 예를 들면, 추가 치료제 (예를 들면, 화학요법제, 세포독성 작용제, 성장 저해제 및/또는 항호르몬 작용제, 예컨대 상기 본원에서 언급된 것들)를 더욱 제공하는 것이 바람직할 수 있다. 이런 활성 성분은 적절하게는, 의도된 목적에 효과적인 양에서 조합으로 존재한다.

[0403] 활성 성분은 예를 들면, 액적형성 기술에 의해 또는 계면 중합화에 의해 제조된 마이크로캡슐, 예를 들면 각각, 콜로이드성 약물 전달 시스템 (예를 들면, 리포솜, 알부민 마이크로캡슐, 마이크로유제, 나노입자 및 나노캡슐)에서 또는 마크로유제에서 히드록시메틸셀룰로오스 또는 젤라틴-마이크로캡슐 및 폴리-(메틸메타크릴레이트) 마이크로캡슐 내에 포획될 수 있다. 이런 기술은 *Remington's Pharmaceutical Sciences* 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)에서 개시된다.

[0404] 지속된 방출 제조물이 제조될 수 있다. 지속된 방출 제조물의 적합한 실례는 항체를 내포하는 고체 소수성 중합체의 반투성 매트릭스를 포함하는데, 이들 매트릭스는 성형된 물품, 예를 들면, 필름 또는 마이크로캡슐의 형태이다. 생체내 투여에 이용되는 제제는 일반적으로 무균이다. 무균은 예를 들면, 무균 여과 막을 통한 여과에 의해 쉽게 달성될 수 있다.

[0405] VI. 제조 물품 및 키트

[0406] 본원 발명의 다른 양상에서, 전술된 장애의 치료, 예방 및/또는 진단에 유용한 물질을 내포하는 제조 물품 또는 키트가 제공된다. 제조 물품은 용기 및 용기 상에 또는 용기와 결합된 표지 또는 포장 삽입물을 포함한다. 적합

한 용기로는, 예를 들면, 병, 바이알, 주사기, IV 용액 주머니 등이 포함된다. 상기 용기는 유리 또는 플라스틱과 같은 다양한 재료로부터 형성될 수 있다. 용기는 단독으로, 또는 질환을 치료하고, 예방하고 및/또는 진단하는 데 효과적인 다른 조성물과 조합으로 조성물을 보유하고, 그리고 무균 접근 포트를 가질 수 있다 (예를 들면, 용기는 정맥내 용액 백, 또는 피하 주사 바늘에 의해 관통가능한 마개를 갖는 바이알일 수 있다).

[0407] 조성물에서 적어도 한 가지 활성제는 본원 발명의 항-TIGIT 길항제 항체이다. 표지 또는 포장 삽입물은 조성물이 선택 질환 (예를 들면, 암, 예를 들면, 혈액암, 예를 들면, 골수종 (예를 들면, MM, 예를 들면, 재발성 또는 불응성 MM) 또는 림프종 (예를 들면, NHL, 예를 들면, 재발성 또는 불응성 DLBCL 또는 재발성 또는 불응성 FL))을 치료하는 데 이용된다는 것을 표시한다. 게다가, 제조 물품은 (a) 조성물이 그 안에 내포된 첫 번째 용기 (여기서 상기 조성물은 본원 발명의 항체를 포함한다); 및 (b) 조성물이 그 안에 내포된 두 번째 용기 (여기서 상기 조성물은 추가 세포독성제 또는 만약 그렇지 않으면 치료제를 포함한다)를 포함할 수 있다. 본원 발명의 이러한 양상에서 제조 물품은 조성물이 특정 질환을 치료하는 데 이용될 수 있다는 것을 지시하는 포장 삽입물을 더욱 포함할 수 있다. 대안으로 또는 부가적으로, 제조 물품은 제약학적으로 허용되는 완충액, 예컨대 정균성 주사용수 (BWF), 인산염-완충된 염수, 링거액 및 텍스트로스 용액을 포함하는 두 번째 (또는 세 번째) 용기를 더욱 포함할 수도 있다. 이것은 다른 완충액, 희석제, 필터, 바늘 및 주사기를 비롯하여, 상업적 관점 및 이용자 관점으로부터 바람직한 다른 물질을 더욱 포함할 수도 있다.

[0408] 한 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 티라글루맵)), 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맵), 그리고 적어도 9회의 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 약 30 mg 내지 약 1200 mg 사이의 고정된 용량에서 항-TIGIT 길항제 항체 및 약 8 mg/kg 내지 약 24 mg/kg 사이의 용량에서 항-CD38 항체를 혈액암 (예를 들면, 골수종 (예를 들면, MM, 예를 들면, 재발성 또는 불응성 MM))을 앓는 개체에게 투여하기 위한 사용설명서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는 키트가 제공되고, 여기서 (a) 항-TIGIT 길항제 항체는 3 주마다 1회 투여되고, 그리고 (b) 항-CD38 항체는 1-3차 투약 주기 각각 동안 주 1회, 4-8차 투약 주기 각각 동안 3 주마다 1회, 그리고 9차 투약 주기에서 시작하여 4 주마다 1회 투여된다.

[0409] 다른 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 티라글루맵)), 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맵), 그리고 적어도 9회의 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 600 mg의 고정된 용량에서 항-TIGIT 길항제 항체 및 16 mg/kg의 용량에서 항-CD38 항체를 MM (예를 들면, 재발성 또는 불응성 MM)을 앓는 개체에게 투여하기 위한 사용설명서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는 키트가 제공되고, 여기서 각 투약 주기의 길이는 21 일이고, 그리고 여기서 (a) 항-TIGIT 길항제 항체는 3 주마다 1회 투여되고, 그리고 (b) 항-CD38 항체는 1-3차 투약 주기 각각 동안 주 1회, 4-8차 투약 주기 각각 동안 3 주마다 1회, 그리고 9차 투약 주기에서 시작하여 4 주마다 1회 투여된다.

[0410] 다른 양상에서, 티라글루맵, 다라투무맵, 그리고 적어도 9회의 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 600 mg의 고정된 용량에서 티라글루맵 및 16 mg/kg의 용량에서 다라투무맵을 MM (예를 들면, 재발성 또는 불응성 MM)을 앓는 개체에게 투여하기 위한 사용설명서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는 키트가 제공되고, 여기서 각 투약 주기의 길이는 21 일이고, 그리고 여기서 (a) 티라글루맵은 3 주마다 1회 투여되고, 그리고 (b) 다라투무맵은 1-3차 투약 주기 각각 동안 주 1회, 4-8차 투약 주기 각각 동안 3 주마다 1회, 그리고 9차 투약 주기에서 시작하여 4 주마다 1회 투여된다.

[0411] 다른 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 티라글루맵)), 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툽시맵), 그리고 적어도 일차와 이차 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 약 30 mg 내지 약 1200 mg 사이의 고정된 용량에서 항-TIGIT 길항제 항체 및 약 250 mg/m^2 내지 약 500 mg/m^2 사이의 용량에서 항-CD20 항체를 혈액암 (예를 들면, 림프종 (예를 들면, NHL, 예를 들면, 재발성 또는 불응성 DLBCL 또는 재발성 또는 불응성 FL))을 앓는 개체에게 투여하기 위한 사용설명서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는 키트가 제공되고, 여기서 (a) 항-TIGIT 길항제 항체는 3 주마다 1회 투여되고; 그리고 (b) 항-CD20 항체는 주 1회 투여된다.

[0412] 다른 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 티라글루맵)), 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툽시맵), 그리고 적어도 일차와 이차 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 600 mg의 고정된 용량에서 항-TIGIT 길항제 항체 및 375 mg/m^2 의 용량에서 항-CD20 항체를 림프종 (예를 들면, NHL, 예를 들면, 재발성 또는 불응성 DLBCL 또는 재발성 또는 불응성 FL)을 앓는 개체에게 투여하기 위한 사용설명서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는 키트가 제공되고, 여기서 각 투약 주기의 길이는 21 일이고, 그리고 여기서 (a) 각 투약 주기는 각 투약 주기의 대략 1일 자에 투여된 항-TIGIT 길항제 항체의 단일 용량을 포함하

고, (b) 일차 투약 주기는 항-CD20 항체의 첫 번째 용량 (C1D1), 두 번째 용량 (C1D2) 및 세 번째 용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 일차 투약 주기의 대략 1일 자, 8일 자 및 15일 자에, 각각 투여되고, 그리고 (c) 이차 투약 주기는 이차 투약 주기의 대략 1일 자에 투여된 항-CD20 항체의 단일 용량을 더욱 포함하고, 그리고 여기서 상기 투약 섭생은 항-CD20 항체의 총 4회 용량을 포함한다.

[0413] 다른 양상에서, 티라글루맷, 리툭시맷, 그리고 적어도 일차와 이차 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 600 mg의 고정된 용량에서 티라글루맷 및 375 mg/m^2 의 용량에서 리툭시맷을 림프종 (예를 들면, NHL, 예를 들면, 재발성 또는 불응성 DLBCL 또는 재발성 또는 불응성 FL)을 앓는 개체에게 투여하기 위한 사용설명서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는 키트가 제공되고, 여기서 각 투약 주기의 길이는 21 일이고, 그리고 여기서 (a) 각 투약 주기는 각 투약 주기의 대략 1일 자에 투여된 티라글루맷의 단일 용량을 포함하고, (b) 일차 투약 주기는 리툭시맷의 첫 번째 용량 (C1D1), 두 번째 용량 (C1D2) 및 세 번째 용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 일차 투약 주기의 대략 1일 자, 8일 자 및 15일 자에, 각각 투여되고, 그리고 (c) 이차 투약 주기는 이차 투약 주기의 대략 1일 자에 투여된 리툭시맷의 단일 용량을 더욱 포함하고, 그리고 여기서 상기 투약 섭생은 리툭시맷의 총 4회 용량을 포함한다.

[0414] 다른 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 티라글루맷)), 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툭시맷), 그리고 적어도 일차, 이차와 삼차 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 약 30 mg 내지 약 1200 mg 사이의 고정된 용량에서 항-TIGIT 길항제 항체 및 약 250 mg/m^2 내지 약 500 mg/m^2 사이의 용량에서 항-CD20 항체를 혈액암 (예를 들면, 림프종 (예를 들면, NHL, 예를 들면, 재발성 또는 불응성 DLBCL 또는 재발성 또는 불응성 FL))을 앓는 개체에게 투여하기 위한 사용설명서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는 키트가 제공되고, 여기서 (a) 항-TIGIT 길항제 항체는 3 주마다 1회 투여되고; 그리고 (b) 항-CD20 항체는 주 1회 투여된다.

[0415] 다른 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 티라글루맷)), 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툭시맷), 그리고 적어도 일차, 이차와 삼차 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 600 mg의 고정된 용량에서 항-TIGIT 길항제 항체 및 375 mg/m^2 의 용량에서 항-CD20 항체를 림프종 (예를 들면, NHL, 예를 들면, 재발성 또는 불응성 DLBCL 또는 재발성 또는 불응성 FL)을 앓는 개체에게 투여하기 위한 사용설명서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는 키트가 제공되고, 여기서 각 투약 주기의 길이는 21 일이고, 그리고 여기서 (a) 각 투약 주기는 각 투약 주기의 대략 1일 자에 투여된 항-TIGIT 길항제 항체의 단일 용량을 포함하고, (b) 일차 투약 주기는 항-CD20 항체의 첫 번째 용량 (C1D1), 두 번째 용량 (C1D2) 및 세 번째 용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 일차 투약 주기의 대략 1일 자, 8일 자 및 15일 자에, 각각 투여되고, (c) 이차 투약 주기는 이차 투약 주기의 대략 1일 자, 8일 자 및 15일 자에, 각각 투여된 항-CD20 항체의 첫 번째 용량 (C2D1), 두 번째 용량 (C2D2) 및 세 번째 용량 (C2D3)을 더욱 포함하고; (d) 삼차 투약 주기는 삼차 투약 주기의 대략 1일 자 및 8일 자에, 각각 투여된 항-CD20 항체의 첫 번째 용량 (C3D1) 및 두 번째 용량 (C3D2)을 더욱 포함하고, 그리고 여기서 상기 투약 섭생은 항-CD20 항체의 총 8회 용량을 포함한다.

[0416] 다른 양상에서, 티라글루맷, 리툭시맷, 그리고 적어도 일차, 이차와 삼차 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 600 mg의 고정된 용량에서 티라글루맷 및 375 mg/m^2 의 용량에서 리툭시맷을 림프종 (예를 들면, NHL, 예를 들면, 재발성 또는 불응성 DLBCL 또는 재발성 또는 불응성 FL)을 앓는 개체에게 투여하기 위한 사용설명서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는 키트가 제공되고, 여기서 각 투약 주기의 길이는 21 일이고, 그리고 여기서 (a) 각 투약 주기는 각 투약 주기의 대략 1일 자에 투여된 티라글루맷의 단일 용량을 포함하고, (b) 일차 투약 주기는 리툭시맷의 첫 번째 용량 (C1D1), 두 번째 용량 (C1D2) 및 세 번째 용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 일차 투약 주기의 대략 1일 자, 8일 자 및 15일 자에, 각각 투여되고, (c) 이차 투약 주기는 이차 투약 주기의 대략 1일 자, 8일 자 및 15일 자에, 각각 투여된 리툭시맷의 첫 번째 용량 (C2D1), 두 번째 용량 (C2D2) 및 세 번째 용량 (C2D3)을 더욱 포함하고, (d) 삼차 투약 주기는 삼차 투약 주기의 대략 1일 자 및 8일 자에, 각각 투여된 리툭시맷의 첫 번째 용량 (C3D1) 및 두 번째 용량 (C3D2)을 더욱 포함하고, 그리고 여기서 상기 투약 섭생은 리툭시맷의 총 8회 용량을 포함한다.

[0417] 다른 양상에서, 본원 발명은 본원 발명의 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 티라글루맷)), 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맷), 그리고 본원에서 개시된 임의의 방법에 따라서 개체에서 암 (예를 들면, 혈액암, 예를 들면, 골수종 (예를 들면, MM, 예를 들면, 재발성 또는 불응성 MM))을 치료하기 위한 항-TIGIT 길항제 항체 및 항-CD38 항체의 사용법을 포함하는 포장 삽입물을 포함하는

키트를 특징으로 한다.

- [0418] 다른 양상에서, 본원 발명은 본원 발명의 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 티라글루맵)), 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툽시맵), 그리고 본원에서 개시된 임의의 방법에 따라서 개체에서 암 (예를 들면, 혈액암, 예를 들면, 림프종 (예를 들면, NHL, 예를 들면, 재발성 또는 불응성 미만성 큰 B 세포 림프종 또는 재발성 또는 불응성 여포성 림프종))을 치료하기 위한 항-TIGIT 길항제 항체 및 항-CD20 항체의 사용법을 포함하는 포장 삽입물을 포함하는 키트를 특징으로 한다. 임의의 상기 양상에서, 개체는 예를 들면, 인간일 수 있다. 본원에서 설명된 임의의 항-TIGIT 길항제 항체 및 항-CD20 항체 또는 항-CD38 항체가 키트 내에 포함될 수 있는 것으로 특이적으로 예기된다.
- [0419] 다른 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 티라글루맵)), 그리고 1회 또는 그 이상의 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 약 30 mg 내지 약 1200 mg 사이의 고정된 용량에서 항-TIGIT 길항제 항체를 혈액암 (예를 들면, 골수종 (예를 들면, 다발성 골수종 (MM), 예를 들면, 재발성 또는 불응성 MM) 또는 림프종 (예를 들면, 비호지킨 림프종 (NHL), 예를 들면, 재발성 또는 불응성 미만성 큰 B 세포 림프종 (DLBCL) 또는 재발성 또는 불응성 여포성 림프종 (FL))을 앓는 개체에게 투여하기 위한 사용설명서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는 키트가 제공되고, 여기서 항-TIGIT 길항제 항체는 3 주마다 1회 투여된다.
- [0420] 다른 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 티라글루맵)), 그리고 1회 또는 그 이상의 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 600 mg의 고정된 용량에서 항-TIGIT 길항제 항체를 MM (예를 들면, 재발성 또는 불응성 MM)을 앓는 개체에게 투여하기 위한 사용설명서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는 키트가 제공되고, 여기서 각 투약 주기의 길이는 21 일이고, 그리고 여기서 항-TIGIT 길항제 항체는 3 주마다 1회 투여된다.
- [0421] 다른 양상에서, 티라글루맵, 그리고 1회 또는 그 이상의 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 600 mg의 고정된 용량에서 티라글루맵을 MM (예를 들면, 재발성 또는 불응성 MM)을 앓는 개체에게 투여하기 위한 사용설명서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는 키트가 제공되고, 여기서 각 투약 주기의 길이는 21 일이고, 그리고 여기서 티라글루맵은 3 주마다 1회 투여된다. 일부 양상에서, 사용설명서는 티라글루맵이 단일요법으로서 투여된다는 것을 더욱 표시할 수 있다.
- [0422] 다른 양상에서, 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 티라글루맵)), 그리고 1회 또는 그 이상의 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 600 mg의 고정된 용량에서 항-TIGIT 길항제 항체를 NHL (예를 들면, 재발성 또는 불응성 DLBCL 또는 재발성 또는 불응성 FL))을 앓는 개체에게 투여하기 위한 사용설명서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는 키트가 제공되고, 여기서 각 투약 주기의 길이는 21 일이고, 그리고 여기서 항-TIGIT 길항제 항체는 3 주마다 1회 투여된다.
- [0423] 다른 양상에서, 티라글루맵, 그리고 1회 또는 그 이상의 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 600 mg의 고정된 용량에서 티라글루맵을 NHL (예를 들면, 재발성 또는 불응성 DLBCL 또는 재발성 또는 불응성 FL))을 앓는 개체에게 투여하기 위한 사용설명서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는 키트가 제공되고, 여기서 각 투약 주기의 길이는 21 일이고, 그리고 여기서 티라글루맵은 3 주마다 1회 투여된다. 일부 양상에서, 사용설명서는 티라글루맵이 단일요법으로서 투여된다는 것을 더욱 표시할 수 있다.
- [0424] 다른 양상에서, 본원 발명은 본원 발명의 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 티라글루맵)), 그리고 본원에서 개시된 임의의 방법에 따라서 암 (예를 들면, 혈액암 (예를 들면, 골수종 (예를 들면, 다발성 골수종 (MM), 예를 들면, 재발성 또는 불응성 MM) 또는 림프종 (예를 들면, 비호지킨 림프종 (NHL), 예를 들면, 재발성 또는 불응성 미만성 큰 B 세포 림프종 (DLBCL) 또는 재발성 또는 불응성 여포성 림프종 (FL)))을 치료하기 위한 항-TIGIT 길항제 항체의 사용법을 포함하는 포장 삽입물을 포함하는 키트를 특징으로 한다. 임의의 상기 양상에서, 개체는 예를 들면, 인간일 수 있다. 본원에서 설명된 임의의 항-TIGIT 길항제 항체가 키트 내에 포함될 수 있는 것으로 특이적으로 예기된다.
- [0425] VII. 실시예
- [0426] 다음은 본원 발명의 방법의 실례이다. 앞서 제공된 일반적인 설명을 고려할 때, 다양한 다른 양상이 실시될 수 있는 것으로 이해된다.
- [0427] 실시예 1. 혈액암을 앓는 환자에서 단독으로, 또는 항-CD38 항체 또는 항-CD20 항체와 조합으로 항-TIGIT 길항

제 항체의 효능

- [0428] 혈액암 (예를 들면, 다발성 골수종 (MM) (예를 들면, 재발성 또는 불응성 MM) 또는 비호지킨 림프종 (NHL) (예를 들면, 재발성 또는 불응성 미만성 큰 B 세포 림프종 (DLBCL) 또는 여포성 림프종 (FL))을 앓는 환자에서 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맙) 또는 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툽시맙)와 병용으로 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 항-TIGIT 항체 (예를 들면, 티라골루맙))를 이용한 치료의 효능과 안전성을 평가하기 위해, 환자가 임상 1a/1b상 단계 개방 표지, 전역, 다중심 연구에 등록된다.
- [0429] 포함/배제 기준
- [0430] 적격이기 위해, 환자는 사전 동의서에 서명하고 서명의 시점에 ≥ 18 세이어야 하며, 연구 프로토콜을 준수하는 능력이 있어야 하고, 0 또는 1의 동부 종양학 협력 그룹 (ECOG) 수행 상태 및 ≥ 12 주의 기대 수명을 가져야 한다. 이전 항암 요법으로부터 부작용을 경험한 환자는 임의의 등급 탈모증, 백반증 및 식욕부진, 등급 ≤ 2 말초 감각 또는 운동 신경병증, 그리고 대체 요법으로 관리된 내분비병증을 제외하고, $\leq$ 등급 1까지 해결되어야 한다.
- [0431] 환자는 또한, $\leq 3x$ 정상 상한선 (ULN)의 AST 및 ALT, 그리고 $\leq 1.5 x$ ULN의 총 혈청 빌리루빈을 가져야 한다. 환자는 또한, $\leq 2.5 x$ ULN의 알칼리 인산분해효소를 가져야 한다. 문서화된 간 또는 골 전이를 겪는 환자는 $\leq 5 x$ ULN의 알칼리 인산분해효소를 가질 수도 있다. 환자는 또한, 연구 치료의 일차 투약에 앞서 14 일 이내에 수혈 없이 $\geq 75,000/\mu\text{L}$ 의 혈소판 수치, 그리고 $\geq 1000/\mu\text{L}$ 의 절대 호중구 수치 (ANC)를 가져야 한다.
- [0432] 환자는 평가에 대한 필요에 따라 및 프로토콜에서 상술된 바와 같이, 골수 생검 및 흡인 표본을 제공하는 데 추가적으로 동의해야 한다.
- [0433] 임신 가능성이 있는 여성은 치료 기간 동안, 그리고 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 티라골루맙)의 최종 투약 후 5 개월, 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맙)의 최종 투약 후 3 개월 및 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툽시맙)의 최종 투약 후 12 개월 (어느 쪽이든 늦게 발생하는 것) 동안 이성 교제로부터 금욕을 유지하거나 또는 연간 $< 1\%$ 의 실패율을 갖는 피임 방법을 이용하는 데 동의해야 한다.
- [0434] 여성은 만약 비월경이고, 폐경후 상태 (폐경 이외에 확인된 원인 없이 ≥ 12 연속 개월의 무월경)에 도달하지 않았고, 그리고 수술 (다시 말하면, 난소, 난관 및/또는 자궁의 제거) 또는 조사관에 의해 결정된 바와 같은 다른 원인 (예를 들면, 필러관 무발생)에 기인한 영구적인 불임이 아니면, 임신 가능성이 있는 것으로 고려된다. 임신 가능성의 정의는 지역 지침 또는 조례에 맞춰 조정될 수 있다.
- [0435] 연간 $< 1\%$ 의 실패율을 갖는 피임 방법의 실례는 양측 난관 결찰, 남성 불임 수술, 배란을 저해하는 호르몬 피임제, 호르몬-방출 자궁내 장치, 그리고 구리 자궁내 장치를 포함한다. 호르몬 피임 방법은 차단 피임법에 의해 보완되어야 한다.
- [0436] 남성은 배자를 노출시키는 것을 방지하기 위해, 치료 기간 동안, 그리고 항-TIGIT 길항제 항체 및/또는 항-CD38 항체의 최종 투약 후 3 개월 및 항-CD20 항체의 최종 투약 후 5 개월 (어느 쪽이든 늦은 것) 동안 이성 교제로부터 금욕을 유지하거나 또는 콘돔을 이용하고, 그리고 정자를 공여하는 것을 자제하는 데 동의해야 한다.
- [0437] 금욕의 신뢰도는 임상 시험의 지속 기간 및 환자의 선호되고 일상적인 생활양식과 관련하여 평가되어야 한다. 주기적 금욕 (예를 들면, 일정표, 배란, 증상체온, 또는 배란후 방법) 및 질외 사정은 약물 노출을 예방하는 용인된 방법이 아니다. 지역 지침 또는 조례에 따라서 요구되면, 금욕의 신뢰도에 관한 정보가 지역 사전 동의서에서 설명될 것이다.
- [0438] 환자는 일차 연구 약물 투여에 앞서 4 주 이내에 어떤 화학요법, 단일클론 항체, 방사성면역접합체, 호르몬 요법, 방사선요법 및/또는 항체-약물 접합체도 이용하지 않았어야 한다.
- [0439] 환자는 일차 연구 약물 투여 전 30 일 이내에 CAR-T 요법을 이용한 선행 치료를 받지 않았어야 한다. 환자는 하기의 경우를 제외하고, 일차 연구 약물 투여에 앞서, 6 주 또는 약물의 5회 반감기 (어느 쪽이든 더 짧은 것) 이내에 임의의 화학요법제를 이용한 치료, 또는 임의의 다른 항암제 (치료 시험약 또는 다른 것)를 이용한 치료를 받지 않았어야 한다:
- [0440] (a) 일차 연구 약물 투여 전, 6 주 또는 약물의 5회 반감기 (어느 쪽이든 더 짧은 것) 이내에 사이토킨 요법 및/또는 암 백신을 이용한 선행 치료;
- [0441] (b) 일차 연구 약물 투여 전, 4 주 또는 약물의 5회 반감기 (어느 쪽이든 더 짧은 것) 이내에 항-CTLA4, 항-PD-

1 및/또는 항-PD-L1 치료 항체를 포함하지만 이들에 한정되지 않는 면역 관문 저해제를 이용한 선행 치료;

- [0442] (c) 이러한 프로토콜에서 명시적으로 설명되지 않은 선행 암 면역요법은 잠재적인 적격성을 결정하기 위해, 메디컬 모니터링과 논의되어야 한다;
- [0443] (d) 호르몬-대체 요법 또는 경구용 피임제;
- [0444] (e) 일차 연구 약물 투여 전 7 일 이내에 약초 요법; 및/또는
- [0445] (f) 일차 연구 약물 투여에 앞서 14 일 이내에 잠재적으로 민감한 위치 (예를 들면, 경막외 공간)에서 고통스러운 전이 또는 전이들에 대한 완화성 방사선요법.
- [0446] 선행 암 면역요법에 기인한 면역 관련된 등급 4 부작용 (대체 요법으로 관리된 내분비병증, 또는 혈청 아밀라아제 또는 리파아제의 무증상성 상승 제외)의 이력이 있는 환자는 부적격이다. 추가적으로, 환자는 만약 그들이 선행 면역치료제의 영구적인 중단을 유발하고 및/또는 1차 주기, 1일 자보다 ≤ 6 개월 앞서 일어난, 대체 요법으로 관리된 등급 3 내분비병증, 또는 혈청 아밀라아제 또는 리파아제의 무증상성 상승을 제외한, 등급 ≥ 3 부작용을 앓았고 및/또는 등급 2 말초 감각 또는 운동 신경병증, 임의의 등급 탈모증 또는 백반증 및/또는 대체 요법으로 관리된 내분비병증을 제외한, 선행 면역치료제와 연관된 치료 중단 후 기준선까지 해결되지 않은 등급 1-2 부작용을 앓았다면 부적격이다. 면역-관련된 부작용에 대해 코르티코스테로이드로 치료된 환자는 코르티코스테로이드의 중단 이후에 ≥ 4 주 동안 관련된 증상 또는 징후의 부재를 증명해야 한다.
- [0447] 임의의 항-TIGIT 작용제를 이용한 선행 치료를 받았던 환자 또한 부적격이다. 환자는 선행 동종이계 SCT, 일차 연구 약물 투여에 앞서 100 일 이내에 자가 SCT, 또는 선행 고형 장기 이식을 받지 않았어야 한다.
- [0448] 중증 근무력증, 근염, 자가면역 간염, 전신성 홍반성 루푸스, 류마티스성 관절염, 염증성 장 질환, 항인지질 항체 증후군, 베게너 육아종증, 쇼그렌 증후군, 길랭 바레 증후군, 또는 다발성 경화증을 포함하지만 이들에 한정되지 않는, 자가면역 질환 또는 면역결핍의 활동성 또는 이력이 있는 환자는 부적격이다.
- [0449] 갑상선-대체 호르몬을 복용 중인, 자가면역-관련된 갑상선기능저하증의 이력이 있는 환자, 안정된 인슐린 섭생 중에 있는, 제어된 제1형 진성 당뇨병을 앓는 환자, 또는 질환-관련된 면역성 저혈소판 자반증 또는 자가면역 용혈성 빈혈의 이력이 있는 환자는 적격이다.
- [0450] 단지 피부과적 현상만 있는 습진, 건선, 만성 단순성 태선, 또는 백반증을 앓는 환자 (예를 들면, 건선성 관절염을 앓는 환자는 배제된다)는 하기 조건 모두가 부합되면, 연구에 적격이다:
- [0451] (a) 발진이 체표면적의 $< 10\%$ 를 커버해야 한다
- [0452] (b) 질환이 기준선에서 잘 제어되고, 그리고 단지 낮은 효능 국소 코르티코스테로이드만을 필요로 한다
- [0453] (c) 이전 12 개월 이내에 소랄렌 플러스 자외선 A 방사, 메토티렉사트, 레티노이드, 생물학적 제제, 경구 칼시뉴린 저해제, 또는 높은 효능 또는 경구 코르티코스테로이드를 필요로 하는 기저 질환의 급성 악화의 발생 없음.
- [0454] 환자는 특발성 폐섬유증, 기질화 폐렴 (예를 들면, 폐색성 세기관지염), 약물 유발된 폐렴, 또는 특발성 폐렴의 이력, 또는 선별검사 흉부 CT 스캔 상에서 활동성 폐렴 (방사선조사 영역에서 방사선 폐렴 (섬유증)의 이력 제외), 확증된 진행성 다초점 백질뇌증 (PML), 연수막 질환, 단일클론 항체 요법 (또는 제조항체-관련된 융합 단백질)에 대한 중증 알레르기성 또는 아나필락시스 반응 또는 CHO-세포 산물에 대한 공지된 과민성, 또는 프로토콜의 준수 또는 결과의 해석에 영향을 줄 수 있는 다른 악성종양의 증거가 없어야 한다. 환자는 또한, 수술 및/또는 방사선으로 확정적으로 치료되지 않은 척수 압박, 또는 선별검사에 앞서 > 2 주 동안 질환이 임상적으로 안정되었다는 증거 없이 이전에 진단되고 치료된 척수 압박이 없어야 한다.
- [0455] 전이 또는 사망의 경미한 위험을 갖는 질환 (예컨대 자궁경부의 적절하게 치료된 제자리 암종, 기저 또는 편평상피 세포 피부암, 국지화된 전립선암, 또는 관상피내암)을 제외하고, 일차 연구 약물 투여에 앞서 5 년 이내에 연구 중인 질환 이외에 악성종양은 실격이다. 피부의 치유력 있게 치료된 기저 또는 편평상피 세포 암종, 또는 자궁경부의 제자리 암종의 이력이 있는 환자, 또는 치유 의도를 갖고 치료된 악성종양을 앓는 환자 또한, 만약 악성종양이 일차 항-TIGIT 길항제 항체 투여에 앞서 ≥ 2 년 동안 치료 없이 관해 상태에 있었다면 허용될 것이다.
- [0456] 유의미한 심혈관 질환 (예를 들면, 뉴욕 심장 학회 클래스 II 또는 그 이상의 심장 질환, 지난 3 개월 이내에

심근 경색, 불안정 부정맥, 또는 불안정 협심증), 유의미한 활동성 폐 질환 (예를 들면, 기관지경련 및/또는 폐쇄성 폐질환), 그리고 통제되지 않는 흉막 삼출, 심낭 삼출, 또는 반복적 배수 절차 (월 1회 또는 더욱 빈번하게)를 필요로 하는 복수는 실격이다. 유치 카테터 (예를 들면, PleurX 카테터)를 갖는 환자는 허용된다. 일차 연구 약물 투여에 앞서 4 주 이내에 대수술 (진단을 위한 중앙 생검, 골수 생검, 그리고 표재성 림프절 생검 제외) 및/또는 연구 등록 시점에 공지된 활동성 세균, 바이러스, 진균, 미코박테리아, 기생충, 또는 다른 감염 (손발톱바닥의 진균 감염 제외), 또는 일차 항-TIGIT 길항제 항체 투여에 앞서 4 주 이내에 IV 항생제를 이용한 치료 또는 입원 (항생제의 코스의 완료에 관련)을 필요로 하는 감염의 임의의 주요 에피소드는 실격이다. 하기를 비롯하여, 중증 감염에 대한 상기 기준에 부합하지 않는 최근 감염을 앓은 환자는 추가적으로 배제된다:

- [0457] (a) 일차 연구 약물 투여에 앞서 2 주 이내에 감염의 징후 또는 증상; 및/또는
- [0458] (b) 일차 연구 약물 투여에 앞서 2 주 이내에 경구 또는 IV 항생제를 제공받음. 방지적 항생제 (예를 들면, 요로 감염 또는 만성 폐쇄성 폐질환의 예방을 위한)를 제공받는 환자는 적격이다.
- [0459] 완화성 방사선요법에 순응하는 증상성 병변 (예를 들면, 골 전이 또는 신경 충동을 유발하는 전이)을 포함하는 통제되지 않는 중앙-관련된 통증을 앓는 환자는 등록에 앞서 치료되어야 한다. 추가 성장이 아마도 기능적 결손 또는 난치성 통증을 유발할 무증상성 전이성 병변 (예를 들면, 척수 압박과 현재 연관되지 않는 경막외 전이)을 갖는 환자는 등록에 앞서 적절하면 국소 요법이 고려되어야 한다.
- [0460] 환자는 활동성 엡스타인 바르 바이러스 (EBV) 감염 또는 알려져 있거나 또는 의심되는 만성 활동성 EBV 감염을 앓지 않을 수도 있다. 만약 환자가 EBV IgG에 대한 양성 혈청학을 갖고 및/또는 엡스타인 바르 핵 항원 (EBNA)에 대해 양성이면, 적격성의 고려를 위해 EBV IgM 검사 및/또는 EBV PCR이 필요하다. 만약 환자가 EBV IgG에 대한 양성 혈청학을 갖고 및/또는 EBNA에 대해 양성이면, 이들은 EBV IgM에 대해 음성이고 및/또는 EBV PCR에 의해 음성이어야 한다.
- [0461] 만약 환자가 선별검사에서 음성 HBsAg 검사 및 양성 총 HBcAb 검사를 받으면, 환자가 HBV 감염을 앓는 지를 결정하기 위해 HBV DNA 검사가 또한 수행되어야 한다. 연구 치료를 제공받는 동안, 급성 염증성 사건, 예를 들면, 전신성 염증 반응 증후군을 차후에 경험하는 환자의 경우에 추가 EBV 혈청학 검사가 수행된다.
- [0462] HCV 항체에 대해 양성인 환자는 연구 참여에 적격이기 위해 PCR에 의해 HCV에 대해 음성이어야 한다.
- [0463] 환자는 활동성 결핵을 앓지 않아야 한다.
- [0464] 환자는 HIV 혈청 양성 반응의 공지된 이력이 없을 수도 있다.
- [0465] 환자는 연구 치료의 개시 또는 연구 치료 동안 살아있는, 약독화 백신에 대한 필요의 기대에 앞서 4 주 이내에, 또는 연구 치료의 최종 투약 후 5 개월 이내에 이런 백신으로 치료되지 않을 수도 있다. 인플루엔자 예방접종은 인플루엔자 시즌 동안에만 제공되어야 한다. 환자는 일차 연구 약물 투여에 앞서 4 주 이내에 또는 연구 동안 임의의 시점에서, 그리고 마지막 연구 치료 후 5 개월 동안 살아있는, 약독화된 인플루엔자 백신 (예를 들면, FluMist)을 제공받지 않아야 한다.
- [0466] 환자는 연구 치료의 일차 투약에 앞서 2 주 이내에 전신 코르티코스테로이드 또는 다른 전신 면역억제성 약제 (> 10 mg/일의 프레드니손, 시클로포스파미드, 아자티오프린, 메토트렉사트, 탈리도미드 및 항종양 괴사 인자 작용제를 포함하지만 이들에 한정되지 않음)로 치료되지 않을 수도 있다. 급성, 낮은 용량, 전신 면역억제성 약제 (예를 들면, 메스꺼움 또는 B 증상에 대한 텍사메타손의 단일 용량)는 등록될 수도 있다. 흡입된 코르티코스테로이드, 기립 저혈압의 관리를 위한 광물코르티코이드 및/또는 부신 부전증의 관리를 위한 코르티코스테로이드의 생리학적 용량의 이용이 허용된다.
- [0467] 선별검사보다 일 년 앞서 불법 약물 또는 알코올 남용의 이력이 있는 사람들, 또는 연구에서 환자의 안전한 참여 및 연구의 완료를 불가능하게 할 수 있거나, 또는 프로토콜의 준수 또는 결과의 해석에 영향을 줄 수 있는 임상 실험실 검사에서 심각한 의학적 상태 또는 이상을 갖는 사람들 또한 배제된다.
- [0468] 임신 또는 모유 수유 중이거나, 또는 연구 동안 또는 항-TIGIT 길항제 항체의 최종 투약 후 5 개월, 항-CD38 항체의 최종 투약 후 3 개월 및 항-CD20 항체의 최종 투약 후 12 개월 이내에 임신할 의향이 있는 사람들은 적격이 아니다. 임신 가능성이 있는 여성은 연구 약물의 개시에 앞서 14 일 이내에 음성 혈청 임신 검사 결과를 받아야 한다.
- [0469] 조사관 또는 메디컬 모니터의 판단으로, 연구에서 환자의 안전한 참여 및 연구의 완료를 불가능하게 하거나, 또

는 프로토콜의 준수 또는 결과의 해석에 영향을 줄 수 있거나, 또는 환자를 치료 합병증의 높은 위험에 처하도록 만들 수 있는 임상 실험실 검사에서 임의의 심각한 의학적 상태, 물질대사 기능장애, 신체 검사 결과 및/또는 이상을 갖는 환자 또한 배제된다.

[0470] 동시 요법

[0471] 일정한 동시 요법이 허용된다. 동시 요법은 연구 치료의 개시에 앞서 7 일부터 치료 중단 방문까지 프로토콜-위임된 연구 치료에 더하여, 환자에 의해 이용된 임의의 약제 (예를 들면, 처방 약물, 일반의약품 약물, 백신, 약초 또는 동종요법 치료제, 영양 보충제)를 포함한다. 환자는 연구 동안 하기 동시 요법을 이용하도록 허용된다.

[0472] 환자가 연구에 등록되어 있는 동안, 경구용 피임제 및 호르몬-대체 요법의 이용이 허용된다. 조혈 성장 인자 예컨대 에리트로포이에틴, G-CSF (예를 들면, 필그라스티프 또는 페그필그라스티프), 과립구/대식세포 집락 자극 인자 (예를 들면, 사르그라마스티프), 또는 트롬보포이에틴 (예를 들면, 오프렐베킨 또는 엘트롬보패그)의 동시 이용 또한 허용된다. 조혈 성장 인자의 개시 또는 용량과 일정 변경이 허용된다.

[0473] 전신 코르티코스테로이드 및 다른 면역-조정 약제는 이론적으로, 항-TIGIT 길항제 항체를 이용한 치료의 잠재적인 유의한 면역학적 효과를 약화시킬 수 있지만, 치료 의사의 재량으로 관리 지침의 방침에 의거하여 투여되어야 한다. 항-TIGIT 길항제 항체에 대한 예비 투약은 메디컬 모니터와의 협의 후 치료 의사의 재량으로 ≥ 2 의 주기 동안 투여될 수 있다. 항-CD20 항체를 제공받는 환자의 경우에, 항히스타민제 및 해열제를 이용한 예비 투약에 더하여, 추가 글루코코르티코이드 (예를 들면, 100 mg IV 프레드니손 또는 프레드니솔론 또는 등가물)가 조사관의 재량으로 허용된다. 기립 저혈압 또는 부신피질 부전을 앓는 환자에 대한 흡입된 코르티코스테로이드 및 광물코르티코이드 (예를 들면, 플루드로코티손)의 이용이 또한 허용된다. 부신 부전증에 대한 코르티코스테로이드의 생리학적 용량이 허용된다.

[0474] 환자가 연구에 등록되어 있는 동안, 식욕 자극제로서 투여된 메게스트롤이 허용된다. 바이러스, 진균, 세균 또는 뉴모시스티스 감염에 대한 항감염성 예방 또한 허용된다. 칸나비노이드는 지역 조례에 따라서 획득된 경우에만 허용된다.

[0475] 항히스타민제, 해열제 및/또는 진통제를 이용한 예비 투약은 조사관의 재량으로, 항-TIGIT 길항제 항체의 두 번째 및 차후 주입에 대해서만 투여될 수 있다. 항히스타민제 및 아세트아미노펜을 이용한 예비 투약은 항-CD20 항체 또는 항-CD38 항체와 병용으로 항-TIGIT 길항제 항체를 제공받는 모든 환자에 대해 요구된다.

[0476] 일반적으로, 조사관은 임상적으로 표시된 바와 같은, 경고 또는 금지된 요법으로서 규정된 것들 이외의 지지 요법으로 환자의 치료 (이전부터 존재하는 질환 포함)를 관리해야 한다. 주입-연관된 증상을 경험하는 환자는 아세트아미노펜, 이부프로펜, 디펜히드라민 및/또는 H2-수용체 길항제 (예를 들면, 파모티딘, 시메티딘), 또는 지역 표준 관례에 따른 동등한 약제로 증후성으로 치료될 수 있다. 호흡 곤란, 저혈압, 천명, 기관지경련, 빈맥, 감소된 산소 포화도, 또는 호흡 곤란에 의해 형성된 심각한 주입-연관된 사건은 임상적으로 표시된 바와 같은 지지 요법 (예를 들면, 보충용 산소 및 $\beta 2$ -아드레날린성 효현제)으로 관리되어야 한다.

[0477] 임의의 조사 요법 (프로토콜-위임된 연구 치료 제외)은 연구 치료의 개시에 앞서 28 일 이내에 및 연구 치료 동안 금지된다. 암의 치료용으로 의도된 동시 요법 (화학요법, 호르몬 요법, 면역요법, 방사선요법 및 약초 요법을 포함하지만 이들에 한정되지 않음)은 작용제에 따라서, 연구 치료를 시작하기에 앞서 다양한 기간 동안, 그리고 연구 치료 동안, 질환 진행이 문서화되고 환자가 연구 치료를 중단할 때까지 금지된다. 만약 환자가 유의성 (예를 들면, 알려진 골 전이의 치료)을 이끌어내고, 그리고 종양 표적 병변의 사정이 훼손되지 않는다면, 통증 완화를 위해 일정한 형태의 방사선요법이 고려될 수 있다. 연구 약물 투여는 방사선요법 동안 지속될 수 있다. 병변의 제어를 위한 국소 요법 (예를 들면, 수술, 정위 방사선수술, 방사선요법, 고주파 제거)을 필요로 하는, 엇갈린 반응을 경험하는 환자는 조사관의 재량으로 및 메디컬 모니터와의 논의 후, 연구 치료를 계속하는데 여전히 적절한 일 수 있다. 전체 반응을 결정하는 데 있어서 국소 치료를 고려하기 위해, 차후 종양 사정이 필요할 수도 있다.

[0478] 조혈 성장 인자 이외에 생물학적 제제, 림프종, 백혈병 또는 다발성 골수종의 치료용으로 의도된 임의의 요법, 그리고 면역억제성 약제 (예를 들면, 시클로포스파미드, 아자티오프린, 메토트렉사트 및 탈리도미드), 면역자극제 (예를 들면, IFN- α , IFN- γ , 또는 인터류킨-2) 또한 금지된다.

[0479] 이에 더하여, 모든 환자 (초기에 연구를 중단하는 환자 포함)는 항-TIGIT 길항제 항체의 최종 투약 후 5회 반감기 (12 주) 동안 다른 면역자극제를 제공받지 않아야 한다. 살아있는, 약독화된 백신 (예를 들면, FLUMIST®)은 연구 치료의 개시에 앞서 4 주 이내에, 연구 치료 동안, 그리고 연구 치료의 최종 투약 후 5 개월 동안 금지된

다. 핵인자 카파 B (RANK) 저해제 (다시 말하면, 데노수맵)의 수용체 활성인자 또한 금지된다. 등록에 앞서 데노수맵을 제공받고 있는 환자는 연구 중에 비스포스포네이트를 그 대신 제공받는 데 반대하지 않고 적격이어야 한다.

[0480] 안전성 종결점

[0481] 임상 1a상 단계 부분은 재발성 또는 재발된 MM, DLBCL 또는 FL을 앓는 환자에서 단일 작용제로서 투여될 때, 항-TIGIT 길항제 항체의 안전성, 약물동력학, 약력학 및 예비 항종양 활성을 평가할 것이다. 임상 1b상 단계 부분은 재발성 또는 재발된 MM을 앓는 환자에서 항-CD38 항체와 병용으로, 또는 재발된 또는 재발성 DLBCL 또는 FL을 앓는 환자에서 항-CD20 항체와 병용으로 항-TIGIT 길항제 항체의 안전성, 약물동력학, 약력학 및 예비 항종양 활성을 평가할 것이다.

[0482] 안전성은 부작용의 발생 및 중증도 (중증도는 국립 암 연구소 이상 반응 공통 용어 기준 (NCI CTCAE), 버전 5.0에 따라서, 그리고 표적화된 활력 징후에서 기준선에서 변화에 의해 결정됨), 임상 실험실 검사 결과, 그리고 신체 검사 결과를 기록함으로써 평가될 것이다. 부작용을 갖는 환자의 백분율은 선별검사 동안, 1-21차 주기 각각 동안, 그리고 연구 치료의 중단 시에 사정될 수 있다.

[0483] 약동학적 분석

[0484] 단일 작용제로서, 또는 항-CD38 또는 항-CD20 항체와 병용으로 투여될 때 항-TIGIT 길항제 항체의 약동학적 (PK) 프로파일은 다양한 시점에서 (예를 들면, 1차, 2차, 3차, 4차, 8차, 16차, 17차 주기 각각에서, 그리고 그 후 8회 주기 마다 (예를 들면, 주입전, 주입 이후에 30 (± 10) 분, 3 시간 (± 15) 분 및/또는 24 (± 6) 시간), 그리고 치료 중단 시점에서) 항-TIGIT 길항제 항체의 혈청 농도 (예를 들면, C_{최대} 및 C_{최소})를 조사함으로써 결정될 것이다. 항-TIGIT 길항제 항체와 병용으로 투여될 때 항-CD38 및 항-CD20 항체의 혈청 농도 또한 측정될 것이다. 데이터는 사료와 비교될 수 있는데, 그 이유는 이들 결과가 항-TIGIT 길항제 항체, 항-CD38 항체 및 항-CD20 항체 PK가 다른 작용제의 공동투여에 의해 변경되는 지에 관한 사전 정보를 제공할 것이기 때문이다.

[0485] 활성 분석

[0486] 단일 작용제로서, 또는 항-CD38 항체 또는 항-CD20 항체와 병용으로 항-TIGIT 길항제 항체의 활성을 결정하기 위한 하기 분석은 MM의 경우 국제 골수종 실험 그룹 균일 반응 (IMWG) 기준 (Durie et al. 2015 및 Kumar et al. 2016으로부터 조정됨) 또는 DLBCL/FL의 경우 악성 림프종에 대한 Lugano 반응 기준에 따른 객관적인 반응의 정의에 근거될 것이다. 반응 사정은 신체 검사에 근거하여 사정될 것이다. MM의 경우 IMWG 반응 기준 및 DLBCL/FL의 경우 루가노 분류에 따라서, CT 스캔, 플루오로데옥시글루코오스 (FDG) 양전자 방출 단층촬영술 (PET) 스캔, PET/CT 스캔 및/또는 MRI 스캔, 그리고 골수 검사.

[0487] 용량 수준 또는 종양 유형에 의한 예측가능한 질환을 앓는 모든 환자에 대해 반응 사정 데이터, 객관적인 반응의 지속 기간 (DOR), 진행 없는 생존 (PFS), 그리고 전체 생존 (OS)이 기록될 것이다.

[0488] 객관적 반응률 (ORR)의 분석은 임의의 양의 연구 치료를 제공받았고 기준선에서 예측가능한 질환을 앓는, 임상 1a상 단계 또는 임상 1b상 단계 연구에서 환자를 포함할 것이다. 객관적인 반응은 조사관 사정에 의해 결정되고, 그리고 초기 문서화 후 ≥ 4 주에 반복 사정에 의해 확증된 바와 같은 완전 반응 (CR) 또는 부분적인 반응 (PR)으로서 규정된다. 기준선을 벗어나거나 또는 반응 사정이 없는 환자는 무반응자로서 분류될 것이다. 객관적 반응률은 적용가능하면, 종양 유형 및 용량에 의해 추정되고 요약될 것이다.

[0489] 객관적인 반응을 겪는 환자 사이에서, 객관적인 반응의 지속 기간은 초기 완전한 또는 부분적인 반응으로부터 질환 진행 또는 사망 (어느 쪽이든 먼저 발생하는 것)의 시점까지의 시간으로서 규정될 것이다. 연구의 종결 전 죽지 않거나 또는 질환 진행을 경험하지 않는 환자, 또는 추적 소실되는 환자의 경우에, 객관적인 반응의 지속 기간은 마지막 종양 사정의 일자에서 삭제될 것이다.

[0490] PFS의 분석은 임의의 양의 연구 치료를 제공받았던 환자를 포함할 것이다. PFS는 등록 또는 항-TIGIT 길항제 항체로 연구 치료의 첫 번째 일자 (임상 1a상 단계 또는 임상 1b상 단계에서 1차 주기, 1일 자)로부터 문서화된 질환 진행 또는 사망 (어느 쪽이든 먼저 발생하는 것) 때까지의 시간으로서 규정된다. 연구의 종결 전 문서화된 진행성 질환 또는 사망을 겪지 않는 환자, 또는 추적 소실되는 환자의 경우에, PFS는 마지막 종양 사정의 일자에서 삭제될 것이다.

- [0491] 면역원성 분석
- [0492] 면역원성 분석 개체군은 적어도 1회의 항-TIGIT 길항제 항체 항약물 항체 (ADA) 사정을 받는 모든 환자로 구성될 것이다. 환자는 제공받은 치료에 따라서, 또는 만약 연구 중단에 앞서 어떤 치료도 제공되지 않는다면, 배정된 치료에 따라서 군화될 것이다.
- [0493] 기준선에서 (기준선 유병률) 및 약물 투여 후 (기준선후 발생률) 항-TIGIT 길항제 항체 ADA-양성 환자 및 항-TIGIT 길항제 항체 ADA-음성 환자의 숫자와 비율은 치료군에 의해 요약될 것이다. 항-TIGIT 길항제 항체에 대한 ADA의 존재 및 항-TIGIT 길항제 항체에 대한 ADA를 갖는 환자의 백분율은 1차, 2차, 4차, 8차, 16차, 17차 주기 각각에서, 그리고 그 후 8회 주기 마다, 그리고 연구 치료의 중단 시점에서 사정될 수 있다. 기준선후 발생률을 결정할 때, 환자는 만약 그들이 기준선에서 ADA 음성이거나 또는 결측 데이터를 갖지만 연구 약물 노출 이후에 ADA 반응 (치료-유도된 ADA 반응)이 발달하거나, 또는 만약 그들이 기준선에서 ADA 양성이고 하나 또는 그 이상의 기준선후 표본의 역가가 기준선 표본의 역가보다 적어도 0.60 역가 단위 높으면 (치료-증강된 ADA 반응), ADA 양성인 것으로 고려된다. 환자는 만약 그들이 기준선에서 ADA 음성이거나 또는 결측 데이터를 갖고, 그리고 모든 기준선후 표본이 음성이거나, 또는 만약 그들이 기준선에서 ADA 양성이지만 기준선 표본의 역가보다 적어도 0.60 역가 단위 높은 역가를 갖는 어떤 기준선후 표본도 갖지 않으면 (치료 영향을 받지 않으면), ADA 음성인 것으로 고려된다.
- [0494] 항-CD38 항체 또는 항-CD20 항체로 치료되는, 연구의 임상 1b상 단계 부분에서 환자는 항-CD38 항체 또는 항-CD20 항체 각각에 대한 ADA에 대해 사정될 수 있다. ADA 상태 및 안전성, 활성, PK, 그리고 바이오마커 종결점 사이의 관계는 타당하면, 기술 통계학을 통해 분석되고 보고될 수 있다.
- [0495] 바이오마커
- [0496] 기록 종양 조직 및 골수 생검뿐만 아니라 혈청, 혈장 및 전혈을 비롯한 환자 표본이 연구에서 모든 환자에 대한 탐구적인 바이오마커 사정을 위해 수집된다.
- [0497] 탐구적인 바이오마커 사정의 목적은 단일 작용제로서, 또는 항-CD38 항체 또는 항-CD20 항체와 병용으로 항-TIGIT 길항제 항체에 대한 반응을 예측할 수 있거나 (다시 말하면, 예측 바이오마커); 활성의 초기 대응물이거나; 더 중증 질환 상태로의 진행과 연관되거나 (다시 말하면, 예후적 바이오마커); 단일 작용제로서 및 항-CD38 항체 또는 항-CD20 항체와 병용으로 항-TIGIT 길항제 항체에 대한 획득 내성과 연관되거나; 발달하는 부작용에 대한 감수성과 연관되거나, 또는 향상된 부작용 모니터링 또는 조사를 야기할 수 있거나 (다시 말하면, 안전성 바이오마커); 단일 작용제로서 및 항-CD38 항체 또는 항-CD20 항체와 병용으로 항-TIGIT 길항제 항체의 활성의 증거를 제공할 수 있거나 (다시 말하면, 약력학적 바이오마커); 또는 질환 생물학 및 약물 안전성에 관한 지식과 이해를 증가시킬 수 있고, 그리고 혈액, 골수 및 종양 조직에서 바이오마커, 그리고 안전성, PK, 활성, 면역원성, 또는 다른 종결점 사이의 관계에 근거하여 평가될 바이오마커를 확인하고 및/또는 평가하는 것이다.
- [0498] 연구 약물에 대한 반응을 예측하거나, 더 중증 질환 상태로의 진행과 연관되거나, 발달하는 부작용에 대한 감수성과 연관되거나, 향상된 부작용 모니터링 또는 조사를 야기할 수 있거나, 또는 질환 생물학 및 약물 안전성에 관한 지식과 이해를 증가시킬 수 있는 변이체를 확인하기 위한 전체 유전체 염기서열분석 (WGS) 또는 전체 진유전체 염기서열분석 (WES)을 가능하게 하기 위한 DNA 추출을 위해 혈액 표본이 수집될 것이다.
- [0499] 실시예 2. 다발성 골수종을 앓는 환자에서 단독으로 또는 항-CD38 항체와 조합으로 항-TIGIT 길항제 항체의 효능
- [0500] 다발성 골수종 (MM) (예를 들면, 재발성 또는 불응성 MM)을 앓는 환자에서 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맵)와 병용으로 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 항-TIGIT 항체 (예를 들면, 티라골루맵))를 이용한 치료의 효능과 안전성을 평가하기 위해, 환자가 임상 1a/1b상 단계 개방 표지, 전역, 다중심 연구에 등록된다.
- [0501] 포함/배제 기준
- [0502] 상기 실시예 1에서 개시된 포함과 배제 기준에 더하여, 환자는 또한 하기 적격성 요건에 부합해야 한다.
- [0503] 골수에서 >50% 골수종 침범을 갖는 MM을 앓는 환자의 경우에, 등록에 앞서 $\geq 50,000 \mu\text{L}$ 의 혈소판 수치가 허용된다. 개체는 적격에 이용된 혈소판 수치의 72 시간 이내에 혈소판 수혈을 제공받지 못했을 수도 있다.
- [0504] 환자는 상기 실시예 1에서 설명된 바와 같은 ANC 적격 기준을 달성하기 위해 성장 인자 지원을 이용할 수 있다.

환자는 적격에 이용된 ANC에 앞서 이전 7 일 이내에 성장 인자를 제공받지 못했을 수도 있다.

- [0505] 환자는 $\geq 8\text{g/dL}$ 의 총 헤모글로빈을 가져야 하고; 환자는 이러한 기준에 부합하기 위해 적혈구 (RBC) 수혈 또는 적혈구형성 작용제를 제공받을 수도 있다. MM의 광범위한 골수 침범 및/또는 질환-관련된 혈구감소 (예를 들면, 면역성 혈소판감소증)로 인해 혈액학적 기능에 대한 기준에 부합하지 못하는 환자는 메디컬 모니터와의 논의 후 및 메디컬 모니터의 승인 후 연구에 등록될 수 있다. 환자는 $\leq 2.0\text{ mg/dL}$ 의 혈청 크레아티닌 및 $\geq 30\text{ mL/분}$ 의 크레아티닌 청소율 (24-시간 소변 수집마다 계산됨)을 가져야 한다.
- [0506] ULN에서 또는 그 미만에서 혈청 칼슘 (알부민에 대해 교정됨) 수준 (고칼슘혈증의 치료가 허용되고, 그리고 만약 약 칼슘 수준이 표준 치료로 정상으로 복귀하면 환자는 등록에 적격이다).
- [0507] 항-TIGIT 길항제 항체 단일요법을 이용한 치료에 적격이기 위해, 환자는 MM에 대한 적합하고 가용한 확립된 요법이 없거나 또는 이들 확립된 요법에 대해 불내성인 R/R MM을 앓아야 한다. 항-CD38 항체와 병용으로 항-TIGIT 길항제 항체를 이용한 치료에 적격이기 위해, 환자는 요법의 적어도 3가지 선행 라인 (예를 들면, 프로테아좀 저해제, 면역조절 약물 (IMiD) 및 항-CD38 항체 포함)을 제공받았어야 한다. 환자는 또한, 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맙)의 일차 투약 전 혈액형, Rh 및 간접적인 항글로불린 검사 (IAT; 간접 콕스 검사) 검정을 받아야 한다.
- [0508] 요법의 한 라인은 단일 작용제의 ≥ 1 회 완전 주기로 구성되고, 여러 약물의 조합으로 구성되는 섭생, 또는 다양한 약물의 계획된 순차적 요법 (예를 들면, 유도 요법, 그 이후에 줄기-세포 이식 (SCT)이 요법의 1 라인인 것으로 고려된다. 가장 최근 선행 요법에서 또는 그 후에 진행성 질환 (IMWG 기준에 의해 규정된 바와 같음)의 문서화된 증거, 또는 가장 최근 선행 요법에 대해 불내성인 환자는 적격이다. 다라투무맙에 대해 불내성인 환자는 적격이 아니다.
- [0509] 계측가능한 질환은 하기 중에서 적어도 한 가지로서 규정된다:
- [0510] (a) $\geq 0.5\text{ g/dL}$ $\geq 5\text{ g/L}$ 의 혈청 단일클론 단백질 (M-단백질)
- [0511] (b) $\geq 200\text{ mg/24 시}$ 의 소변 M-단백질
- [0512] (c) 혈청 유리 경쇄 (SFLC) 검정: $\geq 10\text{ mg/dL}$ ($\geq 100\text{ mg/L}$)의 관련된 SFLC 및 비정상적인 SFLC 비율 (< 0.26 또는 > 1.65)
- [0513] 환자는 $2000/\mu\text{L}$ 또는 20%의 말초혈 백혈구를 초과하는 절대적 형질 세포 수에 의해 규정된 바와 같은 일차성 또는 이차성 형질 세포 백혈병을 앓지 않아야 한다. 추가적으로, 환자는 현재 MM에 의한 CNS 침범을 겪지 않거나 또는 이것의 이력이 없어야 하고, 또는 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맙) 제제의 임의의 구성요소에 대한 알레르기 또는 과민성을 나타내지 않아야 한다.
- [0514] 연구 치료 용량 및 투여
- [0515] 단일 작용제로서 항-TIGIT 길항제 항체
- [0516] 치료 동안, 환자는 3 주마다 (q3w) (21 ± 3 일) 정맥내 주입에 의해 투여된 600 mg의 고정된 용량의 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 항-TIGIT 항체, 예를 들면, 티라골루맙)를 제공한다. 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 항-TIGIT 항체, 예를 들면, 티라골루맙)는 21-일 투약 주기 각각의 1일 자에 투여된다. 항-TIGIT 항체의 첫 번째 주입에 앞서, 환자의 활력 징후 (예를 들면, 맥박수, 호흡률, 혈압 및 온도)가 주입을 시작하기 전 60 분 이내에 기록된다. 항-TIGIT 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 항-TIGIT 항체)의 첫 번째 주입은 60 (± 10) 분에 걸쳐 투여된다. 이러한 시간 동안, 환자의 활력 징후 (맥박수, 호흡률, 혈압 및 온도)가 15-분 간격에서 기록된다. 주입 이후에, 환자는 60 분 동안 관찰되고, 이러한 시간 동안, 항-TIGIT 길항제 항체의 주입 후 30 (± 10) 분에서 활력 징후가 모니터링된다).
- [0517] 만약 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 항-TIGIT 항체, 예를 들면, 티라골루맙)의 첫 번째 주입 동안 주입-연관된 부작용이 나타나지 않으면, 차후 주입이 30 (± 10) 분에 걸쳐 투여될 수 있다. 추가적으로, 주입후 관찰 기간이 30 (± 10) 분으로 감소될 수 있다. 활력 징후의 주입전 기록은 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 항-TIGIT 항체, 예를 들면, 티라골루맙)의 주입의 시작에 앞서 60 분 이내에 계속 기록될 것이다.
- [0518] 만약 환자가 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 항-TIGIT 항체, 예를 들면, 티라골루맙)의 임의의 주입 동안 주입-관련된 반응 (IRR)을 경험하면, 항히스타민제 및/또는 해열제를 이용한 예비 투약이 차후

주기를 위해 투여될 수 있고, 그리고 환자의 활력 징후가 주입 후 15 ($\pm$ 10) 분에 기록된다.

[0519] 항-CD38 항체와 병용으로 항-TIGIT 길항제 항체

[0520] 치료 동안, 환자는 3 주마다 (q3w) (21 $\pm$ 3 일) 정맥내 주입에 의해 투여된 600 mg의 고정된 용량의 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 항-TIGIT 항체, 예를 들면, 티라글루맷)를 제공받는다. 항-CD38 항체 (예를 들면, 다라투무맷)이 총 9회 용량을 위해 주 1회, 이후 총 5회 용량을 위해 3 주마다, 이후 25주 차부터 질환 진행 때까지 계속 4 주마다 16 mg/kg 현재 체중의 용량에서 정맥내 주입에 의해 투여된다. 항-CD38 항체는 항-TIGIT 길항제 항체 및 항-CD38 길항제 항체가 동일자에 투여되는 것으로 예정될 때, 각 3-주 주기의 1일 자 또는 2일 자에 투여될 수 있다; 하지만, 만약 항-CD38 항체 및 항-TIGIT 길항제 항체가 동일자에 투여되면, 항-TIGIT 길항제 항체가 먼저 투여되어야 한다 (도 1).

[0521] 대상 포진 재활성화를 예방하기 위한 항바이러스 예방법이 항-CD38 항체의 첫 번째 주입 후 1 주 이내에 시작되고, 그리고 치료 이후에 3 개월 동안 계속되어야 한다. 짧은 및 지속성 기관지확장제 및 흡입된 코르티코스테로이드가 만성 폐쇄성 폐질환의 이력이 있는 환자에 대한 주입후 약제로서 투여될 수 있다. 이들 작용제는 임의의 주요 IRR이 부재하면 첫 4번의 주입 후 중단될 수 있다.

[0522] 투여 일자에, 항-TIGIT 길항제 항체가 전술된 바와 같이 투여된다. 100 mg IV 메틸프레드니솔론 (또는 등가물), 650-1000 mg 경구 아세트아미노펜, 그리고 25-50 mg 경구 또는 IV 디펜히드라민 (또는 등가물)의 주입전 섭생이 항-CD38 항체의 투여보다 1 내지 3 시간 앞서 환자에게 투여된다. 항-CD-38 항체의 주입에 앞서, 환자의 활력 징후 (예를 들면, 맥박수, 호흡률, 혈압 및 온도)가 주입을 시작하기 전 60 분 이내에 기록된다. 항-CD38 항체는 1000 mL의 용적으로 희석되고 첫 1 시간 동안 50 mL/시의 속도로 주입된다. 주입 반응이 부재하면, 주입 속도는 200 mL/시의 최대 속도까지, 매 시간 50 mL/시의 증분으로 증가될 수 있다. 환자의 활력 징후가 모든 주입의 첫 2 시간 동안 15 ($\pm$ 5) 분마다 기록되고, 그리고 그 후에 주입의 나머지 부분의 경우 60 분마다 기록된다. 환자의 활력 징후는 주입의 종결 시점에서 다시 한 번 기록된다. 주입 이후에, 환자는 60 분 동안 관찰되고, 이러한 시간 동안 활력 징후가 전술된 바와 같이 모니터링된다. 경구 코르티코스테로이드 (20 mg 메틸프레드니솔론 또는 등가 용량의 중간 작용 또는 지속성 코르티코스테로이드)가 주입 다음 날 시작하여, 항-CD38 항체의 투여 이후에 2일 각각에 투여된다.

[0523] 차후 주입을 위해, 주입전 약제가 투여되고, 그리고 활력 징후가 전술된 바와 같이 기록된다. 만약 첫 번째 주입의 첫 3 시간 동안 IRR이 나타나지 않으면, 500 mL의 희석 용적이 이용될 수 있고, 만약 그렇지 않으면, 1000 mL의 희석 용적이 이용되어야 한다. 두 번째 주입의 경우, 항-CD38 항체 주입 속도가 첫 번째 주입에 이용된 것들과 동일하다. 세 번째 주입 및 그 이후의 경우에, 만약 첫 2번의 주입에서 $\geq$ 100 mL/시의 최종 주입 속도 동안 IRR이 없었다면, 첫 1 시간 동안 100 mL/시, 그리고 이후 200 mL/시의 최대 속도까지 매 시간 50 mL/시의 증분으로 증가하는 변경된 주입 속도가 이용될 수 있다. 주입 동안 전술된 바와 같이 활력 징후가 기록된다. 주입 후 전술된 바와 같이 경구 코르티코스테로이드가 투여된다. IRR이 부재하면, 주입후 관찰이 전술된 바와 같이 수행된다. 만약 환자가 이전 주입에서 IRR을 경험했다면, 주입 후 15 ($\pm$ 10) 분에서 환자의 활력 징후가 기록된다.

[0524] 활성 분석

[0525] 단일 작용제로서 또는 항-CD38 항체와 병용으로 항-TIGIT 길항제 항체의 활성은 Durie et al. *Leukemia*. 20(9):1467-73 (2006, Durie et al. *Leukemia*. 29:2416-7 (2015) 및 Kumar et al. *Lancet Oncol*. 17:e328-46 (2016)에서 개시된 바와 같이, 그리고 표 2 및 3에서 설명된 바와 같이, 국제 골수종 실행 그룹 균일 반응 (IMWG) 기준에 따른 ORR, DOR, PFS 및 OS에 근거하여 평가될 것이다. MM의 경우에, ORR은 IMWG 기준에 의해 규정된 바와 같은, 엄격한 완전 반응 (sCR), 완전 반응 (CR), 매우 우수한 부분적인 반응 (VGPR), 또는 부분적인 반응 (PR)의 최고 전체 반응을 갖는 환자의 비율로서 규정된다. ORR은 선별검사 동안, 1-21차 주기 각각 동안, 그리고 연구 치료의 중단 시에 사정될 수 있다. DOR은 환자가 반응 (sCR, CR, VGPR, 또는 PR)을 달성한 첫 번째 관찰로부터 처음 기록된 진행 또는 연구 동안 (연구 약물의 최종 투약 후 30 일 이내로서 규정됨) 관련 없는 원인으로 인한 사망 (어느 쪽이든 먼저 발생하는 것)의 일자 때까지의 시간으로서 규정된다. PFS는 등록으로부터 질환 진행 (IMWG 기준에 따른) 또는 연구 동안 (연구 약물의 최종 투약 후 30 일 이내로서 규정됨) 관련 없는 원인으로 인한 사망 (어느 쪽이든 먼저 발생하는 것)의 첫 번째 발생까지의 시간으로서 규정된다.

[0526] 표 2: IMWG 균일 반응 기준에 따른 반응 범주

표 2

[0527]

반응 하위 범주	반응 기준
모든 반응 범주는 임의의 새로운 요법을 시작하기 전 임의의 시점에서 이루어진 2번의 연속 사정을 필요로 한다.	
sCR	아래에 규정된 바와 같은 CR, 플러스: 면역조직화학에 의한 BM에서 정상적인 FLC 비율 및 클론 세포의 부재 (≥ 100 개의 혈장 세포를 계수한 후, 카파 및 람다 환자, 각각에 대한 카파/람다 비율 $\leq 4:1$ 또는 $\geq 1:2$) ^a
CR	혈청 및 소변의 면역고정에서 초기 단일클론 단백질 아이소타입(들)의 증거 없음, ^b BM에서 임의의 연조직 형질세포종의 소멸 및 $\leq 5\%$ 혈장 세포
VGPR	혈청 및 소변 M-단백질이 면역고정에 의해 검출가능하지만 전기이동에서는 그렇지 않음; 또는 혈청 M-단백질에서 $\geq 90\%$ 감소 플러스 < 100 mg/24 시의 소변 M-단백질 수준
PR	혈청 M-단백질의 $\geq 50\%$ 감소 및 24 시간 소변 M-단백질에서 $\geq 90\%$ 감소 또는 < 200 mg/24 시까지 감소. - 만약 혈청 및 소변 M-단백질이 계속될 수 없으면, 관련된 및 관련이 없는 FLC 수준 사이에 차이에서 $\geq 50\%$ 감소가 M-단백질 기준 대신에 요구된다. - 만약 혈청 및 소변 M-단백질이 계속될 수 없고 혈청 FLC 검정 또한 계속될 수 없으면, 기준선 BM 형질 세포 백분율이 $\geq 30\%$라면, 혈장 세포에서 $\geq 50\%$ 감소가 M-단백질 대신에 요구된다. - 상기 열거된 기준에 더하여, 기준선에서 존재하면, 연조직 형질세포종의 크기 (SPD)^c에서 $\geq 50\%$ 감소가 또한 요구된다.
MR	혈청 M 단백질의 $\geq 25\%$ 그러나 $\leq 49\%$ 감소 및 24 시간 소변 M-단백질에서 50%-89% 감소 상기 기준에 더하여, 기준선에서 존재하면, 연조직 형질세포종의 크기 (SPD)^c에서 25%-49% 감소가 또한 요구된다.
SD	MR, CR, VGPR, PR, 또는 PD에 대한 기준에 부합하지 않음

[0528]

표 3: IMWG 균일 반응 기준에 따른 질환 진행과 재발

표 3

[0529]

재발 하위 범주	재발 기준
PD ^{d, e}	하기 중 한 가지에서 가장 낮은 반응 값으로부터 $\geq 25\%$ 의 임의의 증가: - 혈청 M-단백질 (절대적 증가는 ≥ 0.5 g/dL이어야 한다) - 만약 가장 낮은 M 구성요소가 ≥ 5g/dL이면, ≥ 1g/dL의 혈청 M-단백질 증가 - 소변 M-단백질 (절대적 증가는 ≥ 200 mg/24 시이어야 한다) - 계측가능한 혈청 및 소변 M-단백질 수준이 없는 환자에서: 관련된 및 관련이 없는 FLC 수준 사이에 차이 (절대적 증가는 > 10 mg/dL이어야 한다) - 계측가능한 혈청 및 소변 M-단백질 수준이 없고 FLC에 의한 계측가능한 질환이 없는 환자에서: 기준선 상태와 상관없이 BM 형질 세포 백분율 (절대적 %는 $\geq 10\%$이어야 한다)^b - 새로운 병변(들)의 출현, > 1개 병변의 SPD에서 최저점으로부터 $\geq 50\%$ 증가, 또는 짧은 축에서 > 1 cm의 이전 병변의 최장 직경에서 $\geq 50\%$ 증가 - 순환 혈장 세포 (마이크로리터당 최소 200개의 세포)에서 $\geq 50\%$ 증가, 만약 이것이 질환의 유일한 척도라면

임상적 재발	하기 중에서 한 가지 또는 그 이상을 필요로 한다: · 근원적인 클론 형질 세포 증식성 장애에 관련된 증가하는 질환 및/또는 종말 기관 기능장애의 직접적인 표시 (CRAB 특질)^f. 이것은 진행까지 시간 또는 PFS의 계산에 이용되지 않지만, 임의적으로 또는 임상 실무에서 이용을 위해 보고될 수 있는 무엇인가로서 여기에 열거된다. · 새로운 연조직 형질세포종 또는 뼈 병변의 발달 (골다공증성 골절은 진행인 것으로 여겨지지 않는다) · 기존 형질세포종 또는 뼈 병변의 크기에서 명확한 증가. 명확한 증가는 계속 가능한 병변의 교차 직경의 결과물의 합계에 의해 연속으로 측정될 때 50% (및 ≥ 1 cm) 증가로서 규정된다. · > 11 mg/dL (2.65 mmol/L)의 고칼슘혈증 · 요법 또는 다른 비-골수종 관련된 질환과 무관한, ≥ 2 g/dL (1.25 mmol/L)의 헤모글로빈에서 감소 · 요법의 시작으로부터 및 골수종에 기인한, 혈청 크레아티닌에서 2 mg/dL 또는 그 이상 ($177 \mu\text{mol/L}$ 또는 그 이상) 상승 · 혈청 파라단백질에 관련된 과다점도
CR로부터 재발 (연구된 종결점이 PFS인 경우에만 이용됨) ^c	하기 중에서 한 가지 또는 그 이상: · 면역고정 또는 전기이동에 의한 혈청 또는 소변 M-단백질의 재출현 · BM에서 $\geq 5\%$ 혈장 세포의 발달 · 진행의 임의의 다른 징후 (다시 말하면, 새로운 형질세포종, 용해성 뼈 병변, 또는 고칼슘혈증)의 출현

BM = 골수; CR = 완전 반응; CT = 전산화 단층촬영술; FLC = 유리 경쇄; M-단백질 = 단일클론 단백질; MR = 최소 반응; MRI = 자기 공명 영상법; PD = 진행성 질환; PET = 양전자 방출 단층촬영술; PFS = 진행 없는 생존; PR = 부분적인 반응; sCR = 엄격한 완전 반응; SD = 안정적 질환; SPD = 직경의 결과물의 합계; VGPR = 매우 우수한 부분적인 반응.

^a특히, 면역계의 올리고클론 재구성에 종종 관련된, 전통적인 CR을 달성한 환자의 세팅에서, 치료 이후에 상이한 M-단백질의 출현에 특별한 관심을 기울여야 한다. 이들 떠는 전형적으로, 시간의 추이에서 소멸하고, 그리고 일부 연구에서 더 우수한 결과와 연관되었다. 또한, 단일클론 항체를 제공받는 환자에서 IgGk의 출현은 치료 항체와 구별되어야 한다.

^b일부 사례에서 본래 M-단백질 경쇄 아이소타입이 면역고정에서 여전히 검출되는 것이 가능하지만, 동행하는 중쇄 구성요소가 소멸하였다; 비록 중쇄 구성요소가 검출되진 않지만, 이것은 CR인 것으로 고려되지 않을 것인데, 그 이유는 클론이 경쇄만을 분비하는 것으로 진화하는 것이 가능하기 때문이다. 따라서, 만약 환자가 IgA 램다 골수종을 앓으면, CR로서 자격을 갖추기 위해, 혈청 또는 소변 면역고정에서 검출가능한 IgA가 없어야 한다; 만약 자유 램다가 IgA 없이 검출되면, 이것은 상이한 중쇄 아이소타입 (IgG, IgM 등)을 동반해야 한다. Durie et al. *Leukemia*. 20(9):1467-73 (2006)으로부터 변형됨. 이것은 임의의 새로운 요법의 주입 전 임의의 시점에서 실행되는 2번의 연속 사정을 필요로 한다 (Durie et al. *Leukemia*. 29:2416-7 (2015)).

^c형질세포종 치수는 PET/CT 또는 MRI 스캔의 CT 부분, 또는 적용가능한 경우에 전용 CT 스캔으로부터 취해져야 한다. 단지 피부 침범만을 앓는 환자의 경우에, 피부 병변은 자로 측정되어야 한다. 종양 크기의 치수는 SPD에 의해 결정될 것이다.

^d이전에 CR을 달성한 것으로 분류된 환자에서 양성 면역고정 단독은 진행인 것으로 고려되지 않을 것이다. CR로부터 재발에 대한 기준은 질환 없는 생존을 계산할 때에만 이용되어야 한다.

^e값이 조사관 재량으로 허위 결과 (예를 들면, 가능한 실험실 오차)인 것으로 느껴지는 경우에, 상기 값은 가장 낮은 값을 결정할 때 고려되지 않을 것이다.

^fCRAB 특질 = 칼슘 상승, 신부전, 빈혈, 용해성 뼈 병변.

[0530] 골수 생검 및 흡인은 1차 주기, 1일 자 투약에 앞서; 연구 동안 다양한 시점에서; 그리고 CR의 확증 시점에서 또는 질환 진행에서 요구된다. 1차 주기, 1일 자에 앞서 예정된 골수 표본은 환자의 다른 선별검사 절차가 완료되고 환자의 등록이 메디컬 모니터에 의해 확증된 후 획득될 수 있다.

[0531] 혈청 면역고정 전기이동 (SIFE), SFLC, 그리고 정량적 Ig 수준과 함께 혈청 단백질 전기이동 (SPEP)을 비롯한 골수종-특이적 검사가 1차 주기, 1일 자에서 시작하여, 모든 주기의 시작 시점에서 수행될 것이다 (만약 선별검사 표본이 1차 주기, 1일 자에 앞서 28 일 이내에 채집되면, 이들 표본은 1차 주기, 1일 자에 이용될 수 있다).

- [0532] 골수중-특이적 검사 (예를 들면, M-단백질 정량을 위한 소변 면역고정 및/또는 전기이동 (UIFE)과 함께 24-시간 소변 단백질 전기이동 (UPEP))가 반응을 입증하기 위해 선별검사에서 및 필요에 따라 수행되어야 한다.
- [0533] 모든 반응 범주 (sCR, CR, VGPR, PR, 그리고 최소 반응 [MR])에 대해 하기 입증적 사정이 요구된다:
- [0534] (a) 만약 골수외 질환이 이전에 존재했다면, IMWG 기준에 따라서 크기에서 감소를 입증하기 위한 2차원 계측과 함께 CT 스캔 또는 MRI
- [0535] (b) 만약 골수외 질환이 이전에 존재했다면, 완전한 해결을 입증하기 위한 PET-CT 스캔, CT 스캔, 또는 MRI
- [0536] (c) 비록 UPEP가 선별검사에서는 수행되지 않았지만, VGPR을 입증하기 위한 24-시간 UPEP/UIFE (지역적으로 수행됨)
- [0537] sCR 또는 CR을 입증하기 위해, SIFE, SFLC, 24-시간 UPEP/UIFE, 그리고 골수 흡인 및 생검이 수행되어야 한다. 추가적으로, 만약 골수외 질환이 이전에 존재했다면, 완전한 해결을 입증하기 위한 PET-CT 스캔, CT 스캔, 또는 MRI.
- [0538] 진행성 질환을 입증하기 위해, 하기가 요구된다:
- [0539] (a) 만약 진행성 질환이 상승하는 M-단백질에 의해 의심되면, SPEP, UPEP, 또는 SFLC 분석이 2번의 연속 주기에 서 2번의 연속 사정에서 획득되어야 한다.
- [0540] (b) 만약 새로운 뼈 병변 또는 연조직 형질세포종의 발달, 또는 기존의 뼈 병변 또는 연조직 형질세포종의 크기 에서 증가에서 진행성 질환이 의심되면, 골격 조사/CT 스캔/MRI가 획득되고 기준선 영상화와 비교되어야 한다.
- [0541] (c) 만약 MM에만 기인한 고칼슘혈증에서 진행성 질환이 의심되면, 혈청 칼슘의 지역 실험실 결과 수준이 > 11 mg/dL이어야 하고 두 번째 사정에서 입증되어야 한다.
- [0542] 선별검사의 시점에서 임상적으로 의심되는 골수외 질환 또는 공지된 골수외 질환을 앓는, 모든 MM 환자는 골수 외 질환의 존재/정도를 평가하기 위해 선별검사 동안 영상화가 수행되어야 한다. 이것은 흉부, 복부 및 골반의 CT 스캔 (바람직하게는, 만약 신장 기능이 적절하면 IV 조영과 함께), PET/CT, 또는 전신 MRI에 의해 수행될 수 있다. 골수외 질환을 앓는 것으로 밝혀진 환자는 4회 주기 ($\pm$ 7 일)마다 반복 영상화 (바람직하게는, 선별검사 에서 수행된 바와 동일한 양상)가 수행될 것이다. 영상화는 또한, 진행성 질환의 임상적 의심 시에 또는 반응을 입증하기 위해 수행되어야 한다. 만약, 조사관의 사정에 따라서, 환자가 이들 영상화 양식을 안전하게 견뎌낼 수 없고 골수외 질환의 해부학적 위치가 대안적 영상화 방법과 적합하면, CT, PET/CT, 또는 MRI는 복부/간/비장 의 흉부 엑스선 또는 초음파에 의해 대체될 수 있다.
- [0543] 골격 조사는 선별검사에서 및 임상적으로 표시된 바와 같이 완료될 것이다. 골격 조사는 1차 주기의 1일 자에 앞서 28 일까지 완료될 수 있다. 통상의 필름 및 CT 스캔 둘 모두 골격 질환을 사정하기 위해 허용되는 영상화 양식이다. 영상화는 두개골, 장골, 흉부 및 골반을 포함해야 한다. 만약 형질세포종이 골격 조사에서 목격되면, 2차원 중앙 계측이 기록되어야 한다. 만약 PET/CT 스캔 또는 낮은 선량, 전신 CT가 선별검사의 일부로서 수행되 면, 골격 조사는 제외될 수도 있다.
- [0544] **실시예 3. 비호지킨 림프종을 앓는 환자에서 단독으로 또는 항-CD20 항체와 조합으로 항-TIGIT 길항제 항체의 효능**
- [0545] 비호지킨 림프종 (NHL) (예를 들면, 재발성 또는 불응성 미만성 큰 B 세포 림프종 (DLBCL) 또는 여포성 림프종 (FL))을 앓는 환자에서 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툭시맵)와 병용으로 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 항-TIGIT 항체 (예를 들면, 티라글루맵))를 이용한 치료의 효능과 안전성을 평가하기 위해, 환자가 암상 1a/1b상 단계 개방 표지, 전역, 다중심 연구에 등록된다.
- [0546] **포함/배제 기준**
- [0547] 상기 실시예 1에서 개시된 포함과 배제 기준에 더하여, 환자는 또한 하기 적격성 요건에 부합해야 한다.
- [0548] 환자는 연구 치료의 일차 투약에 앞서 21 일 이내에 수혈 없이 ≥ 9 g/dL의 총 헤모글로빈을 가져야 한다. DLBCL/FL의 광범위한 골수 침범 및/또는 질환-관련된 혈구감소 (예를 들면, 면역성 혈소판감소증)로 인해 혈액 학적 기능에 대한 기준에 부합하지 못하는 환자는 메디컬 모니터와의 논의 및 메디컬 모니터의 승인 후 연구에 등록될 수 있다.

- [0549] 환자는 $\leq$ ULN의 혈청 크레아티닌 또는 ≥ 50 mL/분의 추정된 크레아티닌 CL (24-시간 소변 수집마다 계산됨)을 가져야 한다.
- [0550] 환자는 적어도 2가지 선행 전신 치료 섭생 (예를 들면, 안트라사이클린을 내포하는 적어도 한 가지 선행 섭생, 그리고 항-CD20-지향된 요법을 내포하는 적어도 한 가지 선행 섭생 포함) 후 재발하거나 또는 이들에 반응하는 데 실패하였고, 그리고 치유 의도 또는 더 높은 선순위의 적절한 요법 (예를 들면, 표준 화학요법, 자가 SCT)이 존재하지 않는, 조직학적으로-문서화된 DLBCL의 이력이 있어야 한다.
- [0551] 환자는 또한 적어도 하나의 2차원적으로 측정가능한 병변 (전산화 단층촬영술 [CT] 스캔에 의해 이의 가장 큰 치수에서 > 1.5 cm)을 가져야 한다.
- [0552] 환자는 일차 연구 약물 투여에 앞서 4주 이내에 방사선요법을 이용한 치료를 제공받지 않았어야 한다; 하지만, 만약 그들이 (a) 방사선조사 영역의 외부에 적어도 하나의 측정가능한 병변을 갖거나 또는 (b) 이전에 방사선조사되었지만 차후에 진행되는 단지 하나의 측정가능한 병변을 갖는다면, 적격이다.
- [0553] 환자는 현재 CNS 림프종을 앓지 않거나 또는 이것의 이력이 없어야 하고, 또는 현재 자가 SCT에 적격이 아니어야 한다. 환자는 통제되지 않는 고칼슘혈증 (> 1.5 mmol/L 이온화된 칼슘 또는 > 12 mg/dL의 Ca 또는 $\geq$ ULN의 교정된 혈청 칼슘), 또는 비스포스포네이트 요법 또는 데노수맙의 지속된 이용을 필요로 하는 증상성 고칼슘혈증을 앓지 않아야 한다. 특이적으로 골격 사건을 예방하기 위해 비스포스포네이트 요법 또는 데노수맙을 제공받고 있고 임상적으로 유의미한 고칼슘혈증의 이력이 없는 환자는 적격이다. 추가적으로, 환자는 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툭시맙) 체제의 구성요소에 알레르기 또는 과민성을 나타내지 않아야 한다.
- [0554] 연구 치료 용량 및 투여
- [0555] 단일 작용제로서 항-TIGIT 길항제 항체
- [0556] 치료 동안, 환자는 3 주마다 (q3w) (21 ± 3 일) 정맥내 주입에 의해 투여된 600 mg의 고정된 용량의 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 항-TIGIT 항체, 예를 들면, 티라글루맙)를 제공받는다. 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 항-TIGIT 항체, 예를 들면, 티라글루맙)는 21-일 투약 주기 각각의 1일 자에 투여된다. 항-TIGIT 항체의 첫 번째 주입에 앞서, 환자의 활력 징후 (예를 들면, 맥박수, 호흡률, 혈압 및 온도)가 주입을 시작하기 전 60 분 이내에 기록된다. 항-TIGIT 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 항-TIGIT 항체, 예를 들면, 티라글루맙)의 첫 번째 주입은 $60 (\pm 10)$ 분에 걸쳐 투여된다. 이러한 시간 동안, 환자의 활력 징후 (맥박수, 호흡률, 혈압 및 온도)가 15-분 간격에서 기록된다. 주입 이후에, 환자는 60 분 동안 관찰되고, 이러한 시간 동안, 항-TIGIT 길항제 항체의 주입 후 $30 (\pm 10)$ 분에서 활력 징후가 모니터링된다).
- [0557] 만약 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 항-TIGIT 항체)의 첫 번째 주입 동안 주입-연관된 부작용이 나타나지 않으면, 차후 주입이 $30 (\pm 10)$ 분에 걸쳐 투여될 수 있다. 추가적으로, 주입후 관찰 기간이 $30 (\pm 10)$ 분으로 감소될 수 있다. 활력 징후의 주입전 기록은 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 항-TIGIT 항체, 예를 들면, 티라글루맙)의 주입의 시작에 앞서 60 분 이내에 계속 기록될 것이다.
- [0558] 만약 환자가 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 항-TIGIT 항체, 예를 들면, 티라글루맙)의 임의의 주입 동안 주입-관련된 반응을 경험하면, 항히스타민제 및/또는 해열제를 이용한 예비 투약이 차후 주기를 위해 투여될 수 있고, 그리고 환자의 활력 징후가 주입 후 $15 (\pm 10)$ 분에 기록된다.
- [0559] 항-CD20 항체와 병용으로 항-TIGIT 길항제 항체
- [0560] 치료 동안, 환자는 3 주마다 (q3w) (21 ± 3 일) 정맥내 주입에 의해 투여된 600 mg의 고정된 용량의 항-TIGIT 길항제 항체 (예를 들면, 본원에서 개시된 항-TIGIT 항체, 예를 들면, 티라글루맙)를 제공받는다. 항-CD20 항체 (예를 들면, 리툭시맙)이 총 8회 용량을 위해 주 1회 (QW) 375 mg/m^2 의 용량에서 정맥내 주입에 의해 투여된다. 주입 용량은 선험검사에서 환자의 체표면적에 근거되고 연구 내내 동일하게 유지될 것이다. 비만한 환자 (≥ 30 의 체질량 지수로서 규정됨)의 경우 경험적 용량 조정이 실행될 수도 있다.
- [0561] 항-TIGIT 길항제 항체 및 항-CD20 항체가 동일자에 투여되는 일자에, 항-TIGIT 길항제 항체가 먼저 투여되어야 한다.
- [0562] 항-CD20 항체는 완전한 응급 인공소생술 시설이 즉시 가용한 환경에서 환자에게 투여되어야 하고, 그리고 환자는 항상 엄중한 감독 하에 있어야 한다. 항-CD20 항체의 주입은 만약 환자가 중양 용해 증후군 (예를 들면, 높은 중양 부담, 높은 말초 림프구 수치)에 대한 증가된 위험에 처해 있으면, 2 연속일에 걸쳐 분할될 수 있다

(예를 들면, 1일 자에 125 mg/m^2 및 2일 자에 250 mg/m^2).

- [0563] 투여 일자에, 항-TIGIT 길항제 항체가 전술된 바와 같이 투여된다. 경구 아세트아미노펜 (예를 들면, 500 mg) 및 항히스타민제 예컨대 디펜히드라민 염산염 (25-50 mg)의 주입전 섭생이 항-CD20 항체의 투여보다 30-60 분 앞서 환자에게 투여된다. 추가 글루코코르티코이드 (예를 들면, 100 mg IV 프레드니손 또는 프레드니솔론, 또는 등가물)가 조사관의 재량으로 허용된다. 항-CD20 항체는 50 mg/시의 초기 속도로 주입된다. 만약 IRR 또는 과민 반응이 발생하지 않으면, 주입 속도는 최대 400 mg/시까지 30 분마다 50-mg/시 증분으로 증가될 수 있다. 만약 IRR이 발달하면, 주입이 늦춰지거나 또는 중지되고, 그리고 주입 반응 억제 및 지지 요법이 투여된다. 만약 반응이 해결되면, 50% 감소된 속도에서 주입이 재개될 수 있다. 환자의 활력 징후가 주입 동안 15, 30, 45, 및 60 분에서 기록된다 (모든 시점에 대해 ± 5 분 윈도우가 허용된다). 주입 이후에, 환자는 60 분 동안 관찰되고, 이러한 시간 동안 주입 후 30 (± 10) 분에 활력 징후가 모니터링된다.
- [0564] 첫 번째 주입 이후에, 필요하다면, IV 약물을 투여하기 위해 IV 라인 또는 중심 정맥 카테터가 적어도 90 분 동안 제자리에 남아있어야 한다. 만약 90 분 후 어떤 부작용도 발생하지 않으면, IV 라인이 제거될 수 있고, 또는 중심 정맥 카테터가 처분될 수 있다.
- [0565] 차후 주입을 위해, 주입전 약제가 투여되고, 그리고 활력 징후가 전술된 바와 같이 기록된다. 항-CD20 항체의 주입에 앞서 60 분 이내에 환자의 활력 징후가 기록된다. 만약 환자가 항-CD20 항체의 이전 주입 동안 IRR 또는 과민성을 경험했다면, 주입은 첫 번째 주입에 대한 지침에 따라서 투여된다. 만약 환자가 이전 주입을 잘 견뎠다면 ($\geq 100 \text{ mg/시}$ 의 최종 주입 속도 동안 등급 2 반응의 부재로서 규정됨), 초기 주입 속도는 100 mg/시일 수 있다. 만약 IRR이 발생하지 않으면, 주입 속도는 최대 400 mg/시까지 30 분마다 100-mg/시 증분으로 증가될 수 있다.
- [0566] 만약 IRR이 발달하면, 주입이 늦춰지거나 또는 중지되고, 그리고 주입 반응 억제 및 지지 요법이 투여된다. 만약 반응이 해결되면, 50% 감소된 속도에서 주입이 재개될 수 있다.
- [0567] 만약 환자가 IRR 없이 항-CD20 항체 (예비 투약 없이)의 첫 번째 또는 차후 주입을 잘 견뎠다면, 그 다음 및 후속 주입 후 관찰은 30 분까지 감소될 수 있다; 만약 그렇지 않으면, 관찰 기간은 60 분으로 유지되어야 한다. 환자 활력 징후가 주입 후 15 (± 10) 분에 기록될 수 있다. 두 번째 및 임의의 차후 주입 이후에, 필요하다면, IV 약물을 투여하기 위해 IV 라인 또는 중심 정맥 카테터가 적어도 30 분 동안 제자리에 남아있어야 한다. 만약 30 분 후 어떤 부작용도 발생하지 않으면, IV 라인이 제거될 수 있고, 또는 중심 정맥 카테터가 처분될 수 있다.
- [0568] **활성 분석**
- [0569] 단일 작용제로서 또는 항-CD20 항체와 병용으로 항-TIGIT 길항제 항체의 활성은 ORR, DOR, PFS 및 OS에 근거하여 평가될 것이다. R/R DLBCL 또는 R/R FL의 경우에, ORR은 Cheson et al. *J. Clin. Oncol.* 32(27):3059-3067 (2014)에서 및 표 4에서 설명된 바와 같이, 루가노 분류에 따라서, ≥ 4 주 이격된 2번의 연속적 경우에서 CR 또는 PR을 갖는 환자의 비율로서 규정된다. ORR은 선별검사 동안, 1-21차 주기 각각 동안, 그리고 연구 치료의 중단 시에 사정될 수 있다. DOR은 루가노 분류에 따라서, 문서화된 객관적인 반응의 첫 번째 발생으로부터 질환 진행 또는 연구 동안 (연구 약물의 최종 투약 후 30 일 이내로서 규정됨) 관련 없는 원인으로 인한 사망 (어느 쪽이든 먼저 발생하는 것)까지의 시간으로서 규정된다. PFS는 루가노 분류에 따라서, 등록으로부터 질환 진행 또는 연구 동안 (연구 약물의 최종 투약 후 30 일 이내로서 규정됨) 관련 없는 원인으로 인한 사망 (어느 쪽이든 먼저 발생하는 것)의 첫 번째 발생까지의 시간으로서 규정된다.
- [0570] 2가지 직경에서 측정가능한 6개까지의 가장 큰 표적 결절, 결절성 종괴, 또는 다른 림프종성 병변이 환자의 전체 질환 부담을 나타내는 상이한 신체 영역으로부터 확인되어야 하고, 그리고 만약 침범되면, 종격 및 복막후방 질환을 포함해야 한다. 기준선에서, 측정가능한 결절은 최장 직경 (LDi)에서 15 mm보다 커야 한다. 측정가능한 외부결절성 질환이 6개의 대표적인, 측정된 병변 내에 포함될 수도 있다. 기준선에서, 측정가능한 외부결절성 병변은 10 mm LDi보다 커야 한다.
- [0571] 모든 다른 병변 (결절성, 외부결절성 및 사정가능한 질환 포함)은 비표적 병변 (예를 들면, 피부, GI, 뼈, 비장, 간, 신장, 흉막 또는 심막 삼출액, 복수, 뼈, 골수)으로서 비-측정된 질환으로서 추적되어야 한다.
- [0572] 병변은 시간의 추이에서 분할될 수 있거나 또는 합류성일 수 있다. 분할 병변의 경우에, 결절의 수직 직경 (PPD)의 개별 결과물은 분할 병변의 PPD를 나타내기 위해 함께 합산되어야 한다; 이러한 PPD는 반응을 측정하기

위해 나머지 병변의 PPD의 합계에 더해진다. 만약 임의의 또는 모든 이들 구별된 결절의 차후 성장이 발생하면, 각 개별 결절의 최저점이 진행을 결정하는 데 이용된다. 합류성 병변의 경우에, 합류성 종괴의 PPD가 개별 결절의 PPD의 합계와 비교되어야 하는데, 진행성 질환을 표시하기 위해서는 개별 결절의 합계와 비교하여 합류성 종괴의 PPD에서 50% 이상 증가가 필요하다. 진행을 결정하기 위해, LD_i 및 가장 작은 직경 (SD_i)이 더 이상 필요하지 않다.

표 4: 악성 림프종에 대한 Lugano 반응 기준

표 4

반응 및 부위	PET-CT-기초된 반응	CT-기초된 반응
완전한 반응	완전한 물질대사 반응	완전한 방사선 반응 (하기 모두)
림프절 및 림프절외 부위	5PS ^b 에서 잔류 종괴와 함께 또는 이것 없이 점수 1, 2 또는 3 ^a	표적 결절/결절성 종괴는 LD _i 에서 ≤1.5 cm로 퇴행해야 한다 림프절외 질병 부위 없음
	높은 생리학적 흡수, 또는 비장 또는 골수 내에 활성화 (예를 들면, 화학요법 또는 골수성 집락-자극 인자)를 갖는 발다이어 고리 또는 외부결절성 부위에서, 흡수가 정상적인 종격 및/또는 간보다 클 수 있는 것으로 인식된다. 이러한 환경에서, 만약 초기 침범의 부위에서 흡수가 주변 정상적인 조직보다 크지 않으면, 비록 상기 조직이 높은 생리학적 흡수를 갖더라도, 완전한 물질대사 반응이 추론될 수 있다.	
비-계측된 병변	해당 없음	부재
장기 확대	해당 없음	정상으로 퇴행
새로운 병변	없음	없음
골수	골수에서 FDG-결합활성 질환의 증거 없음	형태적으로 정상; 만약 불확정이면, IHC 음성
부분적인 반응	부분적인 물질대사 반응	부분적인 관해 (하기 모두)
림프절 및 림프절외 부위	기준선과 비교하여 감소된 흡수 및 임의의 크기의 잔류 종괴(들)와 함께 점수 4 또는 5 ^b	6개까지의 표적 계측가능한 결절 및 외부결절성 부위의 SPD에서 ≥50% 감소
	잠정적으로, 이들 조사 결과는 반응하는 질환을 암시한다	병변이 CT 상에서 계측하기에는 너무 작을 때에는, 5 mm x 5 mm를 디폴트 값으로서 배정한다
	치료 종결 시점에서, 이들 조사 결과는 잔존 질환을 표시한다	더 이상 가시적이지 않을 때, 0 x 0 mm > 5 mm x 5 mm, 그러나 정상보다 작은 결절의 경우에, 계산을 위해 실제 치수를 이용한다
비-계측된 병변	해당 없음	부재/정상, 퇴행, 그러나 증가 없음
장기 확대	해당 없음	비장이 정상을 뛰어넘어 길이에서 > 50% 퇴행했어야 한다
새로운 병변	없음	없음
골수	정상적인 골수에서 흡수보다 높은, 그러나 기준선과 비교하여 감소된 잔여 흡수 (허용된 화학요법으로부터 반응성 변화와 양립하는 미만성 흡수). 만약 결절성 반응의 문맥에서 골수에서 지속적인 병변 변화가 있으면, MRI 또는 생검 또는 간격 스캔을 동반한 추가 평가가 고려되어야 한다.	해당 없음
반응 없음 또는 안정적 질환	물질대사 반응 없음	안정적 질환
표적 결절/결절성 종괴, 외부결절성 병변	치료의 중간 또는 종결에서 기준선으로부터 FDG 흡수에서 유의미한 변화 없이 점수 4 또는 5 ^b	6개까지의 우세한, 계측가능한 결절 및 외부결절성 부위의 SPD에서 기준선으로부터 < 50% 감소; 진행성 질환에 대한 기준에 부합되지 않음

비-계측된 병변	해당 없음	진행과 일치하는 증가 없음
장기 확대	해당 없음	진행과 일치하는 증가 없음
새로운 병변	없음	없음
골수	기준선으로부터 변화 없음	해당 없음
진행성 질환	진행성 대사 질환	진행성 질환은 하기 중에서 적어도 1가지를 필요로 한다
개별 표적 결절/결절성 종괴	기준선으로부터 흡수의 강도에서 증가와 함께 점수 4 또는 5 b 및/또는	PPD 진행:
외부결절성 병변	치료의 중간 또는 종결 상황에서 림프종과 일치하는 새로운 FDG-결합활성 병변	개별 결절/병변은 하기에서 비정상적이어야 한다: >1.5 cm의 LDi 및 PPD 최저점으로부터 ≥50% 증가 및 최저점으로부터 LDi 또는 SDi에서 증가 ≤2 cm의 병변에 대해 0.5 cm > 2 cm의 병변에 대해 1.0 cm 비장비대 (> 13 cm)의 환경에서, 비장 길이는 기준선을 뛰어넘어 이의 이전 증가의 정도의 > 50%까지 증가하여야 한다 (예를 들면, 15-cm 비장은 > 16 cm까지 증가하여야 한다). 만약 이전에 비장비대가 없다면, 기준선으로부터 적어도 2 cm 증가하여야 한다. 새로운 또는 재발성 비장비대
비-계측된 병변	없음	이전부터 존재하는 비-계측된 병변의 새로운 또는 명백한 진행
새로운 병변	다른 병인 (예를 들면, 감염, 염증)보다는 림프종과 일치하는 새로운 FDG-결합활성 병변; 만약 새로운 병변의 병인에 관하여 불확실하면, 생검 또는 간격 스캔이 고려될 수 있다	이전에 해결된 병변의 재성장 임의의 축에서 > 1.5 cm의 새로운 결절 임의의 축에서 > 1.0 cm의 새로운 외부결절성 부위; 만약 임의의 축에서 < 1.0 cm 이면, 이의 존재가 명백해야 하고 림프종에 기인해야 한다 림프종에 명백히 기인한 임의의 크기의 사정가능한 질환
골수	새로운 또는 재발성 FDG-결합활성 병변	새로운 또는 재발성 침범
5PS = 5-포인트 척도; CCT = 전산화 단층촬영술; FDG = 플루오로데옥시글루코오스; IHC = 면역조직화학; LDi = 병변의 최장 횡경; MRI = 자기 공명 영상법; PET = 양전자 방출 단층촬영술; PPD = LDi 및 직각 직경의 교차 결과물; SDi = LDi에 직각인 최단 축; SPD = 복수의 병변에 대한 직각 직경의 결과물의 합계. ^a 많은 환자에서 3의 점수는 특히 중간 스캔의 시점에서 표준 치료의 우수한 예후를 표시한다. 하지만, 단계적 축소가 조사되는 PET를 수반하는 시험에서, 3의 점수를 부적절한 반응으로서 고려하는 것이 바람직할 수 있다 (과소치료를 방지하기 위해). 계측된 우세한 병변: 2가지 직경에서 명백히 계측가능하도록 선택된 6개까지의 가장 큰 우세한 결절, 결절성 종괴 및 외부결절성 병변. 결절은 바람직하게는 신체의 이질적인 영역으로부터 유래되어야 하고, 그리고 적용가능한 경우에, 종격 및 복막후방 구역을 포함해야 한다. 비-결절성 병변은 고형 장기 (예를 들면, 간, 비장, 신장 및 폐)에서 병변, 위장관 침범, 피부 병변, 또는 촉진에서 확인된 병변을 포함한다. 비-계측된 병변: 계측되는 것으로 선택되지 않은 임의의 질환; 양성 질환 및 진정으로 사정가능한 질환은 계측되지 않는 것으로 고려되어야 한다. 이들 부위는 우세한 또는 계측가능한 것으로 선택되지 않거나, 또는 가측성에 대한 요건에 부합하지 않지만 여전히 비정상적인 것으로 고려되는 임의의 결절, 결절성 종괴 및 외부결절성 부위뿐만 아니라 흉막 삼출액, 복수, 뼈 병변, 연수막 질환, 복부 종괴, 그리고 영상화에 의해 확증되고 추적될 수 없는 다른 병변을 비롯하여, 계측으로 정량적으로 추적하는 것이 어려울 의심되는 질환의 임의의 부위인 진정으로 사정가능한 질환을 포함한다. 발다이어 고리에서 또는 외부결절성 부위 (예를 들면, GI 관, 간, 골수)에서, FDG 흡수는 완전한 물질대사 반응으로 종격에서보다 클 수 있지만, 주변 정상적인 생리학적 흡수보다는 높지 않아야 한다 (예를 들면, 화학요법 또는 골수성 성장 인자의 결과로서 골수 활성화로). ^b 1 = 배경을 초과하는 흡수 없음; 2 = ≤ 종격의 흡수; 3 = > 종격 그러나 ≤ 간의 흡수; 4 = 중간 정도로 > 간의 흡수; 5 = 간보다 현저하게 높은 흡수 및/또는 새로운 병변; X = 림프종에 관련된 것 같지 않은 흡수의 새로운 부위.		

- [0575] 본 연구에서 FDG-결합활성 림프종을 사정하고 기준선 종양 부담을 사정하기 위해, FDG PET/CT 영상화가 수행되어야 한다. FDG-결합활성이 아니거나 또는 가변적 FDG 흡수를 갖지 않는 것으로 밝혀진 림프종의 경우에, 전통적인 CT 스캔이 수행될 수 있다. 초기 PET/CT 스캔 이후에, PET/CT 스캔은 지역 보건 당국에 의해 요구되면 질환 침범의 부위로 한정될 수 있다.
- [0576] CT 스캔은 표적 병변 치수의 연속 스캔과의 정확하고 일관된 비교를 가능하게 하는 데 충분한 절편 두께에서 ≤ 10 mm의 연속 절단으로 및 분해능으로 수행되어야 한다. 경구 및 IV 조영과 함께 CT 스캔은 흉부, 복부 및 골반 스캔을 포함해야 한다; 만약 임상적으로 표시되면, 목의 CT 스캔이 포함되어야 한다. 경구 조영은 제도적 기준에 따라서 제외될 수 있다. 반응 사정을 위한 CT 스캔은 지역 보건 당국에 의해 요구되는 경우에만 이전 침범의 부위로 한정될 수 있다. 조사관의 재량으로, 만약 PD가 의심되면, PET/CT 또는 CT 스캔이 임의의 시점에서 반복될 수 있다. CT 스캔의 이용이 금지되는 환자에서는 MRI 스캔이 대신 이용될 수 있다.
- [0577] 만약 조영의 이용이 금지되면 (예를 들면, 조영 알레르기 또는 손상된 신장 기능을 겪는 환자에서), 조영 없는 CT 또는 통합 PET/CT 스캔이 연구 치료 기간 동안 표적 병변의 일관되고 정밀한 계측을 허용하는 경우에, 이들이 허용된다.
- [0578] 상이한 시점 전체에 대하여 일관성을 담보하기 위해, 모든 반응 평가를 위해 동일한 방사선사진 사정 양상이 이용되어야 한다 (예를 들면, CT 스캔을 위한 동일한 조영 프로토콜을 갖는 PET/CT). 질환 진행 또는 재발이 의심되는 임의의 시점에서 완전한 방사선사진 사정이 수행되어야 한다. 선별검사/치료후 생검을 받는 환자의 경우에, 이들 병변은 표적 병변으로서 선택되지 않을 수도 있다.
- [0579] 만약 재발의 증거 이후에 및 1차 주기, 1일 자에 앞서 3 개월 이내에 골수 검사가 행위되지 않았다면, 형태 (유동 연구는 임의적이다)에 대한 생검 및 흡인 둘 모두를 포함하는 골수 검사가 병기결정 목적을 위해 선별검사에서 요구된다. 초기 진단 및 연구 엔트리 둘 모두에서 DLBCL을 앓는 환자의 경우에, 선별검사 PET 스캔이 골수 침범을 사정하는 데 활용될 수 있고, 그리고 임상적으로 표시되지 않으면, 골수 검사가 요구되지 않는다 (Cheson et al. *J. Clin. Oncol.* 32(27):3059-3067 (2014)에서 설명된 바와 같이). 만약 골수가 선별검사에서 종양에 대해 양성이면, CR의 방사선 사정을 확증하기 위해 반복 골수 검사가 수행된다. 만약 골수 사정이 기준선에서 음성이고 림프종 환자에 대한 진행의 방사선사진 증거가 없으면, 재발의 증거를 제공하기 위한 추가 분석이 수행될 수도 있다.
- [0580] 하나 이상의 2차원적으로 계측가능한 병변 (CT 스캔에 의해 가장 큰 치수에서 > 1.5 cm)을 앓는 환자의 경우에, 안전하게 접근가능한 종양 부위 (다시 말하면, 조사관 사정에 따라서 주요 절차적 합병증[들]의 받아들일 수 없는 위험이 없는)로부터 종양 생검이 1차 주기, 1일 자 투약에 앞서; 1차 주기, 15일 자 및 2차 주기, 1일 자 이에; 그리고 질환 진행에서 요구된다.
- [0581] **VIII. 다른 구체예**
- [0582] 본원에서 설명된 기술의 일부 구체예는 하기의 넘버링된 구체예 중에서 어느 것에 따라서 규정될 수 있다:
- [0583] 1. 혈액암을 앓는 개체를 치료하기 위한 방법, 상기 방법은 항-TIGIT 길항제 항체의 효과량 및 항-CD38 항체의 효과량을 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0584] 2. 구체예 1의 방법, 여기서 항-TIGIT 길항제 항체는 항-CD38 항체에 앞서 투여된다.
- [0585] 3. 구체예 2의 방법, 여기서 상기 방법은 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 이후에 첫 번째 관찰 기간 및 항-CD38 항체의 투여 이후에 두 번째 관찰 기간을 포함한다.
- [0586] 4. 구체예 3의 방법, 여기서 첫 번째 관찰 기간 및 두 번째 관찰 기간은 각각, 길이에서 약 30 분 내지 약 60 분 사이이다.
- [0587] 5. 구체예 1의 방법, 여기서 항-CD38 항체는 항-TIGIT 길항제 항체에 앞서 투여된다.
- [0588] 6. 구체예 5의 방법, 여기서 상기 방법은 항-CD38 항체의 투여 이후에 첫 번째 관찰 기간 및 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 이후에 두 번째 관찰 기간을 포함한다.
- [0589] 7. 구체예 6의 방법, 여기서 첫 번째 관찰 기간 및 두 번째 관찰 기간은 각각, 길이에서 약 30 분 내지 약 60 분 사이이다.
- [0590] 8. 구체예 1-7 중 어느 하나의 방법, 여기서 상기 방법은 항-CD38 항체의 투여에 앞서 코르티코스테로이드를 개

체에게 투여하는 단계를 더욱 포함한다.

- [0591] 9. 구체예 1-8 중 어느 하나의 방법, 여기서 상기 방법은 항-CD38 항체의 투여에 앞서 해열제를 개체에게 투여하는 단계를 더욱 포함한다.
- [0592] 10. 구체예 1-9 중 어느 하나의 방법, 여기서 상기 방법은 항-CD38 항체의 투여에 앞서 항히스타민제를 개체에게 투여하는 단계를 더욱 포함한다.
- [0593] 11. 구체예 1-10 중 어느 하나의 방법, 여기서 상기 방법은 항-CD38 항체의 투여에 앞서 코르티코스테로이드, 해열제 및 항히스타민제를 개체에게 투여하는 단계를 더욱 포함한다.
- [0594] 12. 구체예 11의 방법, 여기서 코르티코스테로이드는 메틸프레드니솔론이고, 해열제는 아세트아미노펜이고 및/또는 항히스타민제는 디펜히드라민이다.
- [0595] 13. 구체예 1-12 중 어느 하나의 방법, 여기서 상기 방법은 항-CD38 항체의 투여 이후에 2일 각각에 코르티코스테로이드를 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0596] 14. 구체예 1-13 중 어느 하나의 방법, 여기서 상기 방법은 약 16 mg/kg의 용량에서 항-CD38 항체를 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0597] 15. 구체예 1-14 중 어느 하나의 방법, 여기서 항-CD38 항체는 항-CD38 길항제 항체이다.
- [0598] 16. 구체예 1-15 중 어느 하나의 방법, 여기서 항-CD38 항체는 하기의 상보성 결정 영역 (CDRs)을 포함한다:
- [0599] (a) SFAMS (서열 번호: 20)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1;
- [0600] (b) AISGSGGGTYADSVKG (서열 번호: 21)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2;
- [0601] (c) DKILWFGPEVFDY (서열 번호: 22)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3;
- [0602] (d) RASQSVSSYLA (서열 번호: 23)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1;
- [0603] (e) DASNRAT (서열 번호: 24)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2; 및
- [0604] (f) QQRSNWPPTF (서열 번호: 25)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3.
- [0605] 17. 구체예 16의 방법, 여기서 항-CD38 항체는 하기의 경쇄 가변 영역 프레임워크 영역 (FRs)을 더욱 포함한다:
- [0606] (a) EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC (서열 번호: 26)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1;
- [0607] (b) WYQQKPGQAPRLLIY (서열 번호: 27)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2;
- [0608] (c) GIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVYYC (서열 번호: 28)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3; 및
- [0609] (d) GQGTVKEIK (서열 번호: 29)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4.
- [0610] 18. 구체예 17의 방법, 여기서 항-CD38 항체는 하기의 중쇄 가변 영역 FRs을 더욱 포함한다:
- [0611] (a) EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFN (서열 번호: 30)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1;
- [0612] (b) WVRQAPGKLEWVS (서열 번호: 31)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2;
- [0613] (c) RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAK (서열 번호: 32)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3; 및
- [0614] (d) WGQGLTVTVSS (서열 번호: 33)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4.
- [0615] 19. 구체예 16-18 중 어느 하나의 방법, 여기서 항-CD38 항체는 하기를 더욱 포함한다:
- [0616] (a) EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFNSFAMSWVRQAPGKLEWVSAISGSGGGTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAKDKILWFGPEVFDYWGQGLTVTVSS (서열 번호: 34)의 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 (VH) 도메인;
- [0617] (b) EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGTVKEIK (서열 번호: 35)의 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 (VL) 도메인; 또는

- [0618] (c) (a)의 경우에서와 같은 VH 도메인 및 (b)의 경우에서와 같은 VL 도메인.
- [0619] 20. 구체예 19의 방법, 여기서 항-CD38 항체는 하기를 포함한다:
- [0620] (a) 서열 번호: 34의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인; 및
- [0621] (b) 서열 번호: 35의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인.
- [0622] 21. 구체예 1-20 중 어느 하나의 방법, 여기서 항-CD38 항체는 단일클론 항체이다.
- [0623] 22. 구체예 1-21 중 어느 하나의 방법, 여기서 항-CD38 항체는 인간 항체이다.
- [0624] 23. 구체예 1-21 중 어느 하나의 방법, 여기서 항-CD38 항체는 전장 항체이다.
- [0625] 24. 구체예 1-23 중 어느 하나의 방법, 여기서 항-CD38 항체는 다라투무맙이다.
- [0626] 25. 구체예 1-24 중 어느 하나의 방법, 여기서 항-CD38 항체는 Fab, Fab', Fab'-SH, Fv, 단일 사슬 가변 단편 (scFv), 그리고 (Fab')₂ 단편으로 구성된 군에서 선택되는, CD38에 결합하는 항체 단편이다.
- [0627] 26. 구체예 1-25 중 어느 하나의 방법, 여기서 항-CD38 항체는 IgG 부류 항체이다.
- [0628] 27. 구체예 26의 방법, 여기서 IgG 부류 항체는 IgG1 하위부류 항체이다.
- [0629] 28. 구체예 1-27 중 어느 하나의 방법, 여기서 상기 방법은 항-CD38 항체를 개체에게 정맥내 투여하는 단계를 포함한다.
- [0630] 29. 구체예 1-28 중 어느 하나의 방법, 여기서 혈액암은 골수종이다.
- [0631] 30. 구체예 29의 방법, 여기서 골수종은 다발성 골수종 (MM)이다.
- [0632] 31. 구체예 30의 방법, 여기서 MM은 재발성 또는 불응성 MM이다.
- [0633] 32. 혈액암을 앓는 개체를 치료하기 위한 방법, 상기 방법은 항-TIGIT 길항제 항체의 효과량 및 항-CD20 항체의 효과량을 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0634] 33. 구체예 32의 방법, 여기서 항-TIGIT 길항제 항체는 항-CD20 항체에 앞서 투여된다.
- [0635] 34. 구체예 32 또는 33의 방법, 여기서 상기 방법은 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 이후에 첫 번째 관찰 기간 및 항-CD20 항체의 투여 이후에 두 번째 관찰 기간을 포함한다.
- [0636] 35. 구체예 34의 방법, 여기서 첫 번째 관찰 기간 및 두 번째 관찰 기간은 각각, 길이에서 약 30 분 내지 약 60 분 사이이다.
- [0637] 36. 구체예 32-35 중 어느 하나의 방법, 여기서 개체는 항-TIGIT 길항제 항체에 대한 주입-관련된 반응 (IRR)을 나타내고, 그리고 상기 방법은 항-TIGIT 길항제 항체의 차후 투여에 앞서 항히스타민제 및/또는 해열제를 개체에게 투여하는 단계를 더욱 포함한다.
- [0638] 37. 구체예 32-36 중 어느 하나의 방법, 여기서 상기 방법은 항-CD20 항체의 각 투여에 앞서 해열제 및 항히스타민제를 개체에게 투여하는 단계를 더욱 포함한다.
- [0639] 38. 구체예 37의 방법, 여기서 해열제는 아세트아미노펜이고, 그리고 항히스타민제는 디펜히드라민이다.
- [0640] 39. 구체예 38의 방법, 여기서 상기 방법은 항-CD20 항체의 각 투여에 앞서 글루코코르티코이드를 개체에게 투여하는 단계를 더욱 포함한다.
- [0641] 40. 구체예 32-39 중 어느 하나의 방법, 여기서 상기 방법은 약 375 mg/m^2 의 용량에서 항-CD20 항체를 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0642] 41. 구체예 32-40 중 어느 하나의 방법, 여기서 항-CD20 항체는 항-CD20 길항제 항체이다.
- [0643] 42. 구체예 32-41 중 어느 하나의 방법, 여기서 항-CD20 항체는 하기 CDRs을 포함한다:
- [0644] (a) SYNMH (서열 번호: 36)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1;
- [0645] (b) AIYPGNGDTSYNQKFKG (서열 번호: 37)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2;

- [0646] (c) STYYGGDWYFNV (서열 번호: 38)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3;
- [0647] (d) RASSSVSYIH (서열 번호: 39)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1;
- [0648] (e) ATSNLAS (서열 번호: 40)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2; 및
- [0649] (f) QQWTSNPPT (서열 번호: 41)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3.
- [0650] 43. 구체예 42의 방법, 여기서 항-CD20 항체는 하기의 경쇄 가변 영역 FRs를 더욱 포함한다:
- [0651] (a) QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTTC (서열 번호: 42)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1;
- [0652] (b) WFQKPGSSPKPWIIY (서열 번호: 43)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2;
- [0653] (c) GVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYC (서열 번호: 44)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3; 및
- [0654] (d) FGGGTKLEIK (서열 번호: 45)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4.
- [0655] 44. 구체예 43의 방법, 여기서 항-CD20 항체는 하기의 중쇄 가변 영역 FRs를 더욱 포함한다:
- [0656] (a) QVQLQQGAELVKPGASVKMSCKASGYTFT (서열 번호: 46)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1;
- [0657] (b) WVKQTPGRGLEWIG (서열 번호: 47)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2;
- [0658] (c) KATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR (서열 번호: 48)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3; 및
- [0659] (d) WGAGTTVTVS (서열 번호: 49)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4.
- [0660] 45. 구체예 44-44 중 어느 하나의 방법, 여기서 항-CD20 항체는 하기를 더욱 포함한다:
- [0661] (a)
QVQLQQGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYY
GGDWYFNVWGAGTTVTVS (서열 번호: 50)의 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함
하는 VH 도메인;
- [0662] (b)
QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCCRASSSVSYIHWVFQKPGSSPKPWIIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTK
LEIK (서열 번호: 51)의 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인;
또는
- [0663] (c) (a)의 경우에서와 같은 VH 도메인 및 (b)의 경우에서와 같은 VL 도메인.
- [0664] 46. 구체예 45의 방법, 여기서 항-CD20 항체는 하기를 포함한다:
- [0665] (a) 서열 번호: 50의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인; 및
- [0666] (b) 서열 번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인.
- [0667] 47. 구체예 32-46 중 어느 하나의 방법, 여기서 항-CD20 항체는 단일클론 항체이다.
- [0668] 48. 구체예 32-47 중 어느 하나의 방법, 여기서 항-CD20 항체는 키메라 항체이다.
- [0669] 49. 구체예 32-48 중 어느 하나의 방법, 여기서 항-CD20 항체는 전장 항체이다.
- [0670] 50. 구체예 32-49 중 어느 하나의 방법, 여기서 항-CD20 항체는 리톡시맙이다.
- [0671] 51. 구체예 32-48 중 어느 하나의 방법, 여기서 항-CD20 항체는 Fab, Fab', Fab'-SH, Fv, 단일 사슬 가변 단편 (scFv), 그리고 (Fab')₂ 단편으로 구성된 군에서 선택되는, CD20에 결합하는 항체 단편이다.
- [0672] 52. 구체예 32-51 중 어느 하나의 방법, 여기서 항-CD20 항체는 IgG 부류 항체이다.
- [0673] 53. 구체예 52의 방법, 여기서 IgG 부류 항체는 IgG1 하위부류 항체이다.
- [0674] 54. 구체예 32-53 중 어느 하나의 방법, 여기서 상기 방법은 항-CD20 항체를 개체에게 정맥내 투여하는 단계를 포함한다.
- [0675] 55. 구체예 32-54 중 어느 하나의 방법, 여기서 혈액암은 림프종이다.

- [0676] 56. 구체에 55의 방법, 여기서 림프종은 비호지킨 림프종 (NHL)이다.
- [0677] 57. 구체에 56의 방법, 여기서 NHL은 재발성 또는 불응성 미만성 큰 B 세포 림프종 (DLBCL)이다.
- [0678] 58. 구체에 56의 방법, 여기서 NHL은 재발성 또는 불응성 여포성 림프종 (FL)이다.
- [0679] 59. 혈액암을 앓는 개체를 치료하는 방법, 상기 방법은 적어도 9회의 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 약 30 mg 내지 약 1200 mg 사이의 고정된 용량에서 항-TIGIT 길항제 항체 및 약 8 mg/kg 내지 약 24 mg/kg 사이의 용량에서 항-CD38 항체를 개체에게 투여하되,
- [0680] (a) 항-TIGIT 길항제 항체가 3 주마다 1회 투여되고, 그리고
- [0681] (b) 항-CD38 항체가 1-3차 투약 주기 각각 동안 주 1회, 4-8차 투약 주기 각각 동안 3 주마다 1회, 그리고 9차 투약 주기에서 시작하여 4 주마다 1회 투여되는 단계를 포함한다.
- [0682] 60. 구체에 59의 방법, 여기서 각 투약 주기의 길이는 21 일이다.
- [0683] 61. 구체에 59 또는 60의 방법, 여기서 항-TIGIT 길항제 항체는 각 투약 주기의 대략 1일 자에 투여된다.
- [0684] 62. 구체에 59-61 중 어느 하나의 방법, 여기서 항-CD38 항체는 1-3차 투약 주기 각각의 대략 1일 자, 8일 자 및 15일 자에, 4-8차 투약 주기 각각의 대략 1일 자에, 그리고 9차 투약 주기의 대략 1일 자에 투여된다.
- [0685] 63. 구체에 59-62 중 어느 하나의 방법, 여기서 항-TIGIT 길항제 항체 및 항-CD38 항체는 둘 모두 1-9차 투약 주기 각각의 대략 1일 자에 투여된다.
- [0686] 64. 구체에 63의 방법, 여기서 항-TIGIT 길항제 항체는 항-CD38 항체에 앞서 투여된다.
- [0687] 65. 구체에 64의 방법, 여기서 상기 방법은 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 이후에 첫 번째 관찰 기간 및 항-CD38 항체의 투여 이후에 두 번째 관찰 기간을 포함한다.
- [0688] 66. 구체에 65의 방법, 여기서 첫 번째 관찰 기간 및 두 번째 관찰 기간은 각각, 길이에서 약 30 분 내지 약 60 분 사이이다.
- [0689] 67. 구체에 63의 방법, 여기서 항-CD38 항체는 항-TIGIT 길항제 항체에 앞서 투여된다.
- [0690] 68. 구체에 67의 방법, 여기서 상기 방법은 항-CD38 항체의 투여 이후에 첫 번째 관찰 기간 및 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 이후에 두 번째 관찰 기간을 포함한다.
- [0691] 69. 구체에 68의 방법, 여기서 첫 번째 관찰 기간 및 두 번째 관찰 기간은 각각, 길이에서 약 30 분 내지 약 60 분 사이이다.
- [0692] 70. 구체에 59-69 중 어느 하나의 방법, 여기서 투약 섭생은 적어도 12회의 투약 주기를 포함한다.
- [0693] 71. 구체에 70의 방법, 여기서 투약 섭생은 적어도 16회의 투약 주기를 포함한다.
- [0694] 72. 구체에 59-71 중 어느 하나의 방법, 여기서 상기 방법은 항-CD38 항체의 각 투여에 앞서 코르티코스테로이드를 개체에게 투여하는 단계를 더욱 포함한다.
- [0695] 73. 구체에 59-72 중 어느 하나의 방법, 여기서 상기 방법은 항-CD38 항체의 각 투여에 앞서 해열제를 개체에게 투여하는 단계를 더욱 포함한다.
- [0696] 74. 구체에 59-73 중 어느 하나의 방법, 여기서 상기 방법은 항-CD38 항체의 각 투여에 앞서 항히스타민제를 개체에게 투여하는 단계를 더욱 포함한다.
- [0697] 75. 구체에 59-74 중 어느 하나의 방법, 여기서 상기 방법은 항-CD38 항체의 각 투여에 앞서 코르티코스테로이드, 해열제 및 항히스타민제를 개체에게 투여하는 단계를 더욱 포함한다.
- [0698] 76. 구체에 72-75 중 어느 하나의 방법, 여기서 코르티코스테로이드는 메틸프레드니솔론이고, 해열제는 아세트아미노펜이고 및/또는 항히스타민제는 디펜히드라민이다.
- [0699] 77. 구체에 59-76 중 어느 하나의 방법, 여기서 상기 방법은 항-CD38 항체의 투여 이후에 2일 각각에 코르티코스테로이드를 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0700] 78. 구체에 59-77 중 어느 하나의 방법, 여기서 상기 방법은 약 16 mg/kg의 용량에서 항-CD38 항체를 개체에게

투여하는 단계를 포함한다.

79. 구체예 59-78 중 어느 하나의 방법, 여기서 항-CD38 항체는 항-CD38 길항제 항체이다.

80. 구체예 59-79 중 어느 하나의 방법, 여기서 항-CD38 항체는 하기의 상보성 결정 영역 (CDRs)을 포함한다:

(a) SFAMS (서열 번호: 20)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1;

(b) AISGSGGGTYADSVKG (서열 번호: 21)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2;

(c) DKILWFGPEVFDY (서열 번호: 22)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3;

(d) RASQSVSSYLA (서열 번호: 23)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1;

(e) DASNRAT (서열 번호: 24)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2; 및

(f) QQRSNWPPTF (서열 번호: 25)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3.

81. 구체예 80의 방법, 여기서 항-CD38 항체는 하기의 경쇄 가변 영역 프레임워크 영역 (FRs)을 더욱 포함한다:

(a) EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC (서열 번호: 26)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1;

(b) WYQQKPGQAPRLLIY (서열 번호: 27)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2;

(c) GIPARFSGSGSGTDFLTISLPEPDAVYYC (서열 번호: 28)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3; 및

(d) GQGTEKVEIK (서열 번호: 29)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4.

82. 구체예 81의 방법, 여기서 항-CD38 항체는 하기의 중쇄 가변 영역 FRs을 더욱 포함한다:

(a) EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAIVSGFTFN (서열 번호: 30)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1;

(b) WVRQAPGKGLWVS (서열 번호: 31)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2;

(c) RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAK (서열 번호: 32)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3; 및

(d) WQGTLVTVSS (서열 번호: 33)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4.

83. 구체예 80-82 중 어느 하나의 방법, 여기서 항-CD38 항체는 하기를 더욱 포함한다:

(a) EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAIVSGFTFNSFAMSWVRQAPGKGLWVSAISGSGGGTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAKDKILWFGPEVFDYWQGTLVTVSS (서열 번호: 34)의 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 (VH) 도메인;

(b) EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFLTISLPEPDAVYYCQQRSNWPPTFGQGTEKVEIK (서열 번호: 35)의 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 (VL) 도메인; 또는

(c) (a)의 경우에서와 같은 VH 도메인 및 (b)의 경우에서와 같은 VL 도메인.

84. 구체예 83의 방법, 여기서 항-CD38 항체는 하기를 포함한다:

(a) 서열 번호: 34의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인; 및

(b) 서열 번호: 35의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인.

85. 구체예 59-84 중 어느 하나의 방법, 여기서 항-CD38 항체는 단일클론 항체이다.

86. 구체예 59-85 중 어느 하나의 방법, 여기서 항-CD38 항체는 인간 항체이다.

87. 구체예 59-86 중 어느 하나의 방법, 여기서 항-CD38 항체는 전장 항체이다.

88. 구체예 59-87 중 어느 하나의 방법, 여기서 항-CD38 항체는 다라투무맙이다.

89. 구체예 59-86 중 어느 하나의 방법, 여기서 항-CD38 항체는 Fab, Fab', Fab'-SH, Fv, 단일 사슬 가변 단편 (scFv), 그리고 (Fab')₂ 단편으로 구성된 군에서 선택되는, CD38에 결합하는 항체 단편이다.

90. 구체예 59-89 중 어느 하나의 방법, 여기서 항-CD38 항체는 IgG 부류 항체이다.

- [0732] 91. 구체예 90의 방법, 여기서 IgG 부류 항체는 IgG1 하위부류 항체이다.
- [0733] 92. 구체예 59-91 중 어느 하나의 방법, 여기서 상기 방법은 항-CD38 항체를 개체에게 정맥내 투여하는 단계를 포함한다.
- [0734] 93. 구체예 59-92 중 어느 하나의 방법, 여기서 혈액암은 골수종이다.
- [0735] 94. 구체예 93의 방법, 여기서 골수종은 다발성 골수종 (MM)이다.
- [0736] 95. 구체예 94의 방법, 여기서 MM은 재발성 또는 불응성 MM이다.
- [0737] 96. 혈액암을 앓는 개체를 치료하기 위한 방법, 상기 방법은 적어도 일차, 이차와 삼차 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 약 30 mg 내지 약 1200 mg 사이의 고정된 용량에서 항-TIGIT 길항제 항체 및 약 250 mg/m² 내지 약 500 mg/m² 사이의 용량에서 항-CD20 항체를 개체에게 투여하되,
- [0738] (a) 항-TIGIT 길항제 항체가 3 주마다 1회 투여되고, 그리고
- [0739] (b) 항-CD20 항체가 주 1회 투여되는 단계를 포함한다.
- [0740] 97. 구체예 96의 방법, 여기서:
- [0741] (a) 투약 섭생의 각 투약 주기는 항-TIGIT 길항제 항체의 단일 용량을 포함하고;
- [0742] (b) 일차 투약 주기는 항-CD20 항체의 첫 번째 용량 (C1D1), 두 번째 용량 (C1D2) 및 세 번째 용량 (C1D3)을 포함하고;
- [0743] (c) 이차 투약 주기는 항-CD20 항체의 첫 번째 용량 (C2D1), 두 번째 용량 (C2D2) 및 세 번째 용량 (C2D3)을 포함하고; 그리고
- [0744] (d) 삼차 투약 주기는 항-CD20 항체의 적어도 첫 번째 용량 (C3D1) 및 두 번째 용량 (C3D2)을 포함한다.
- [0745] 98. 구체예 96 또는 97의 방법, 여기서 투약 섭생은 항-CD20 항체의 총 8회 용량을 포함한다.
- [0746] 99. 구체예 96-98 중 어느 하나의 방법, 여기서 각 투약 주기의 길이는 21 일이다.
- [0747] 100. 구체예 96-99 중 어느 하나의 방법, 여기서 상기 방법은 각 투약 주기의 대략 1일 자에 항-TIGIT 길항제 항체를 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0748] 101. 구체예 96-100 중 어느 하나의 방법, 여기서 상기 방법은 일차 투약 주기의 대략 1일 자, 8일 자 및 15일 자에, 각각 항-CD20 항체의 C1D1, C1D2 및 C1D3을 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0749] 102. 구체예 96-101 중 어느 하나의 방법, 여기서 상기 방법은 이차 투약 주기의 대략 1일 자, 8일 자 및 15일 자에, 각각 항-CD20 항체의 C2D1, C2D2 및 C2D3을 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0750] 103. 구체예 96-102 중 어느 하나의 방법, 여기서 상기 방법은 삼차 투약 주기의 대략 1일 자 및 8일 자에, 각각 항-CD20 항체의 C3D1 및 C3D2을 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0751] 104. 구체예 96-103 중 어느 하나의 방법, 여기서 항-TIGIT 길항제 항체 및 항-CD20 항체는 둘 모두 1차, 2차와 3차 투약 주기 각각의 대략 1일 자에 투여된다.
- [0752] 105. 구체예 104의 방법, 여기서 항-TIGIT 길항제 항체는 항-CD20 항체에 앞서 투여된다.
- [0753] 106. 구체예 104 또는 105의 방법, 여기서 상기 방법은 항-TIGIT 길항제 항체의 투여 이후에 첫 번째 관찰 기간 및 항-CD20 항체의 투여 이후에 두 번째 관찰 기간을 포함한다.
- [0754] 107. 구체예 106의 방법, 여기서 첫 번째 관찰 기간 및 두 번째 관찰 기간은 각각, 길이에서 약 30 분 내지 약 60 분 사이이다.
- [0755] 108. 구체예 96-107 중 어느 하나의 방법, 여기서 투약 섭생은 적어도 12회의 투약 주기를 포함한다.
- [0756] 109. 구체예 108의 방법, 여기서 투약 섭생은 적어도 16회의 투약 주기를 포함한다.
- [0757] 110. 구체예 96-109 중 어느 하나의 방법, 여기서 개체는 항-TIGIT 길항제 항체에 대한 주입-관련된 반응 (IR R)을 나타내고, 그리고 상기 방법은 항-TIGIT 길항제 항체의 차후 투여에 앞서 항히스타민제 및/또는 해열제를

개체에게 투여하는 단계를 더욱 포함한다.

- [0758] 111. 구체예 96-110 중 어느 하나의 방법, 여기서 상기 방법은 항-CD20 항체의 각 투여에 앞서 해열제 및 항히스타민제를 개체에게 투여하는 단계를 더욱 포함한다.
- [0759] 112. 구체예 111의 방법, 여기서 해열제는 아세트아미노펜이고, 그리고 항히스타민제는 디펜히드라민이다.
- [0760] 113. 구체예 112의 방법, 여기서 상기 방법은 항-CD20 항체의 각 투여에 앞서 글루코코르티코이드를 개체에게 투여하는 단계를 더욱 포함한다.
- [0761] 114. 구체예 96-113 중 어느 하나의 방법, 여기서 상기 방법은 약 375 mg/m^2 의 용량에서 항-CD20 항체를 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0762] 115. 구체예 96-114 중 어느 하나의 방법, 여기서 항-CD20 항체는 항-CD20 길항제 항체이다.
- [0763] 116. 구체예 96-115 중 어느 하나의 방법, 여기서 항-CD20 항체는 하기 CDRs을 포함한다:
- [0764] (a) SYNMH (서열 번호: 36)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1;
- [0765] (b) AIYPGNGDTSYNQKFKG (서열 번호: 37)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2;
- [0766] (c) STYYGGDWYFNV (서열 번호: 38)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3;
- [0767] (d) RASSSVSYIH (서열 번호: 39)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1;
- [0768] (e) ATSNLAS (서열 번호: 40)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2; 및
- [0769] (f) QWTSNPPT (서열 번호: 41)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3.
- [0770] 117. 구체예 116의 방법, 여기서 항-CD20 항체는 하기의 경쇄 가변 영역 FRs을 더욱 포함한다:
- [0771] (a) QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTTC (서열 번호: 42)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1;
- [0772] (b) WFQKQKPGSSPKPWIY (서열 번호: 43)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2;
- [0773] (c) GVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYC (서열 번호: 44)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3; 및
- [0774] (d) FGGGTKLEIK (서열 번호: 45)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4.
- [0775] 118. 구체예 117의 방법, 여기서 항-CD20 항체는 하기의 중쇄 가변 영역 FRs을 더욱 포함한다:
- [0776] (a) QVQLQQPAELVKPGASVKMSCKASGYTFT (서열 번호: 46)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1;
- [0777] (b) WVKQTPGRGLEWIG (서열 번호: 47)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2;
- [0778] (c) KATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR (서열 번호: 48)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3; 및
- [0779] (d) WGAGTTVTVS (서열 번호: 49)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4.
- [0780] 119. 구체예 116-118 중 어느 하나의 방법, 여기서 항-CD20 항체는 하기를 더욱 포함한다:
- [0781] (a)
QVQLQQPAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVS (서열 번호: 50)의 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인;
- [0782] (b)
QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFKQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQWTSNPPTFGGGTKLEIK (서열 번호: 51)의 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인; 또는
- [0783] (c) (a)의 경우에서와 같은 VH 도메인 및 (b)의 경우에서와 같은 VL 도메인.
- [0784] 120. 구체예 119의 방법, 여기서 항-CD20 항체는 하기를 포함한다:
- [0785] (a) 서열 번호: 50의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인; 및

- [0786] (b) 서열 번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인.
- [0787] 121. 구체예 96-120 중 어느 하나의 방법, 여기서 항-CD20 항체는 단일클론 항체이다.
- [0788] 122. 구체예 96-120 중 어느 하나의 방법, 여기서 항-CD20 항체는 키메라 항체이다.
- [0789] 123. 구체예 96-122 중 어느 하나의 방법, 여기서 항-CD20 항체는 전장 항체이다.
- [0790] 124. 구체예 96-123 중 어느 하나의 방법, 여기서 항-CD20 항체는 리톡시맙이다.
- [0791] 125. 구체예 96-122 중 어느 하나의 방법, 여기서 항-CD20 항체는 Fab, Fab', Fab'-SH, Fv, 단일 사슬 가변 단편 (scFv), 그리고 (Fab')₂ 단편으로 구성된 군에서 선택되는, CD20에 결합하는 항체 단편이다.
- [0792] 126. 구체예 96-125 중 어느 하나의 방법, 여기서 항-CD20 항체는 IgG 부류 항체이다.
- [0793] 127. 구체예 126의 방법, 여기서 IgG 부류 항체는 IgG1 하위부류 항체이다.
- [0794] 128. 구체예 96-127 중 어느 하나의 방법, 여기서 상기 방법은 항-CD20 항체를 개체에게 정맥내 투여하는 단계를 포함한다.
- [0795] 129. 구체예 96-128 중 어느 하나의 방법, 여기서 혈액암은 림프종이다.
- [0796] 130. 구체예 129의 방법, 여기서 림프종은 비호지킨 림프종 (NHL)이다.
- [0797] 131. 구체예 130의 방법, 여기서 NHL은 재발성 또는 불응성 미만성 큰 B 세포 림프종 (DLBCL)이다.
- [0798] 132. 구체예 130의 방법, 여기서 NHL은 재발성 또는 불응성 여포성 림프종 (FL)이다.
- [0799] 133. 구체예 1-132 중 어느 하나의 방법, 여기서 상기 방법은 약 30 mg 내지 약 600 mg 사이의 고정된 용량에서 항-TIGIT 길항제 항체를 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0800] 134. 구체예 133의 방법, 여기서 상기 방법은 약 600 mg의 고정된 용량에서 항-TIGIT 길항제 항체를 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0801] 135. 구체예 1-134 중 어느 하나의 방법, 여기서 항-TIGIT 길항제 항체는 하기 CDRs을 포함한다:
- [0802] (a) SNSAAWN (서열 번호: 1)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1;
- [0803] (b) KTYRFRKWDYAVSVKG (서열 번호: 2)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2;
- [0804] (c) ESTTYDLLAGPFYD (서열 번호: 3)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3;
- [0805] (d) KSSQTVLYSSNNKKYLA (서열 번호: 4)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1;
- [0806] (e) WASTRES (서열 번호: 5)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2; 및
- [0807] (f) QQYYSTPFT (서열 번호: 6)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3.
- [0808] 136. 구체예 1-135의 방법, 여기서 항-TIGIT 길항제 항체는 하기의 경쇄 가변 영역 FRs을 더욱 포함한다:
- [0809] (a) DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (서열 번호: 7)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1;
- [0810] (b) WYQQKPGQPPNLLIY (서열 번호: 8)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2;
- [0811] (c) GVPDRFSGSGSGTDFLTITSLQAEDVAVYYC (서열 번호: 9)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3; 및
- [0812] (d) FGPQTKVEIK (서열 번호: 10)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4.
- [0813] 137. 구체예 136의 방법, 여기서 항-TIGIT 길항제 항체는 하기의 중쇄 가변 영역 FRs을 더욱 포함한다:
- [0814] (a) X₁VQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS (서열 번호: 11) (여기서 X₁은 Q 또는 E이다)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1;
- [0815] (b) WIRQSPSRGLEWLG (서열 번호: 12)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2;
- [0816] (c) RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (서열 번호: 13)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3; 및
- [0817] (d) WGQGTLLTVSS (서열 번호: 14)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4.

- [0818] 138. 구체예 137의 방법, 여기서 X_1 은 Q이다.
- [0819] 139. 구체예 137의 방법, 여기서 X_1 은 E이다.
- [0820] 140. 구체예 135-139 중 어느 하나의 방법, 여기서 항-TIGIT 길항제 항체는 하기를 포함한다:
- [0821] (a)
EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGKTYRFRKWYSDYAVSVKGRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTRE
STTYDLLAGPFQYWGQGLTVTVSS (서열 번호: 17) 또는
QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGKTYRFRKWYSDYAVSVKGRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTRE
STTYDLLAGPFQYWGQGLTVTVSS (서열 번호: 18)의 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을
포함하는 VH 도메인;
- [0822] (b)
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTVLYSSNNKKYLAWYQQKPGQPNNLIYWASTRESGVDPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPF
TFGPGTKVEIK (서열 번호: 19)의 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL
도메인; 또는
- [0823] (c) (a)의 경우에서와 같은 VH 도메인 및 (b)의 경우에서와 같은 VL 도메인.
- [0824] 141. 구체예 140의 방법, 여기서 항-TIGIT 길항제 항체는 하기를 포함한다:
- [0825] (a) 서열 번호: 17 또는 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인; 및
- [0826] (b) 서열 번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인.
- [0827] 142. 구체예 1-141 중 어느 하나의 방법, 여기서 항-TIGIT 길항제 항체는 단일클론 항체이다.
- [0828] 143. 구체예 1-142 중 어느 하나의 방법, 여기서 항-TIGIT 길항제 항체는 인간 항체이다.
- [0829] 144. 구체예 1-143 중 어느 하나의 방법, 여기서 항-TIGIT 길항제 항체는 전장 항체이다.
- [0830] 145. 구체예 1-137 및 139-144 중 어느 하나의 방법, 여기서 항-TIGIT 길항제 항체는 티라골루맵이다.
- [0831] 146. 구체예 1-143 중 어느 하나의 방법, 여기서 항-TIGIT 길항제 항체는 Fab, Fab', Fab'-SH, Fv, 단일 사슬
가변 단편 (scFv), 그리고 (Fab')₂ 단편으로 구성된 군에서 선택되는, TIGIT에 결합하는 항체 단편이다.
- [0832] 147. 구체예 1-146 중 어느 하나의 방법, 여기서 항-TIGIT 길항제 항체는 IgG 부류 항체이다.
- [0833] 148. 구체예 147의 방법, 여기서 IgG 부류 항체는 IgG1 하위부류 항체이다.
- [0834] 149. 구체예 1-148 중 어느 하나의 방법, 여기서 항-TIGIT 길항제 항체는 정맥내 투여된다.
- [0835] 150. 혈액암을 앓는 개체를 치료하기 위한 방법, 상기 방법은 티라골루맵의 효과량 및 다라투무맵의 효과량을
개체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0836] 151. 구체예 150의 방법, 여기서 혈액암은 골수종이다.
- [0837] 152. 구체예 151의 방법, 여기서 골수종은 MM이다.
- [0838] 153. 구체예 152의 방법, 여기서 MM은 재발성 또는 불응성 MM이다.
- [0839] 154. 구체예 150-153 중 어느 하나의 방법, 여기서 티라골루맵은 600 mg의 고정된 용량으로 투여된다.
- [0840] 155. 구체예 150-154 중 어느 하나의 방법, 여기서 다라투무맵은 16 mg/kg의 용량으로 투여된다.
- [0841] 156. 혈액암을 앓는 개체를 치료하는 방법, 상기 방법은 티라골루맵의 효과량 및 리톡시맵의 효과량을 개체에게
투여하는 단계를 포함한다.
- [0842] 157. 구체예 156의 방법, 여기서 혈액암은 림프종이다.
- [0843] 158. 구체예 157의 방법, 여기서 림프종은 NHL이다.
- [0844] 159. 구체예 158의 방법, 여기서 NHL은 재발성 또는 불응성 NHL이다.

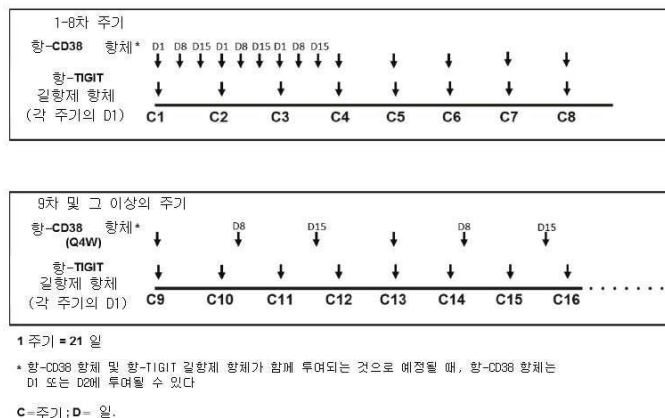
- [0845] 160. 구체예 156-159 중 어느 하나의 방법, 여기서 티라골루맵은 600 mg의 고정된 용량으로 투여된다.
- [0846] 161. 구체예 156-160 중 어느 하나의 방법, 여기서 리톡시맵은 375 mg/m²의 용량으로 투여된다.
- [0847] 162. 구체예 156-161 중 어느 하나의 방법, 여기서 리톡시맵은 총 8회 용량으로 투여된다.
- [0848] 163. 재발성 또는 불응성 MM을 앓는 개체를 치료하기 위한 방법, 상기 방법은 적어도 9회의 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 600 mg의 고정된 용량에서 티라골루맵 및 16 mg/kg의 용량에서 다라투무맵을 개체에게 투여하되, 각 투약 주기의 길이가 21 일이고, 그리고
- [0849] (a) 티라골루맵이 각 투약 주기의 대략 1일 자에 투여되고; 그리고
- [0850] (b) 다라투무맵이 1-3차 투약 주기 각각의 대략 1일 자, 8일 자 및 15일 자에, 4-8차 투약 주기 각각 동안 대략 1일 자에, 그리고 9차 투약 주기의 대략 1일 자에 시작하여 4 주마다 1회 투여되는 단계를 포함한다.
- [0851] 164. 재발성 또는 불응성 NHL을 앓는 개체를 치료하는 방법에 있어서, 상기 방법은 적어도 일차, 이차와 삼차 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 600 mg의 고정된 용량에서 티라골루맵 및 375 mg/m²의 용량에서 리톡시맵을 개체에게 투여하되, 각 투약 주기의 길이가 21 일이고, 그리고
- [0852] (a) 각 투약 주기가 각 투약 주기의 대략 1일 자에 투여된 티라골루맵의 단일 용량을 포함하고;
- [0853] (b) 일차 투약 주기가 리톡시맵의 첫 번째 용량 (C1D1), 두 번째 용량 (C1D2) 및 세 번째 용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3이 일차 투약 주기의 대략 1일 자, 8일 자 및 15일 자에, 각각 투여되고;
- [0854] (c) 이차 투약 주기가 리톡시맵의 첫 번째 용량 (C2D1), 두 번째 용량 (C2D2) 및 세 번째 용량 (C2D3)을 더욱 포함하고, 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3이 이차 투약 주기의 대략 1일 자, 8일 자 및 15일 자에, 각각 투여되고; 그리고
- [0855] (d) 삼차 투약 주기가 리톡시맵의 첫 번째 용량 (C3D1) 및 두 번째 용량 (C3D2)을 더욱 포함하고, 여기서 C3D1 및 C3D2가 삼차 투약 주기의 대략 1일 자 및 8일 자에, 각각 투여되고, 그리고
- [0856] 상기 투약 섭생이 리톡시맵의 총 8회 용량을 포함하는 단계를 포함한다.
- [0857] 165. 구체예 163 또는 164의 방법, 여기서 투약 섭생은 적어도 12회의 투약 주기를 포함한다.
- [0858] 166. 구체예 165의 방법, 여기서 투약 섭생은 적어도 16회의 투약 주기를 포함한다.
- [0859] 167. 항-TIGIT 길항제 항체, 항-CD38 항체, 그리고 구체예 1-31, 59-95 및 133-149 중 어느 하나의 방법에 따라서 혈액암을 앓는 개체에게 항-TIGIT 길항제 항체 및 항-CD38 항체를 투여하기 위한 사용설명서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는 키트.
- [0860] 168. 구체예 167의 키트, 여기서 항-TIGIT 길항제 항체는 티라골루맵이고, 그리고 항-CD38 항체는 다라투무맵이다.
- [0861] 169. 항-TIGIT 길항제 항체, 항-CD20 항체, 그리고 구체예 32-58 및 96-149 중 어느 하나의 방법에 따라서 혈액암을 앓는 개체에게 항-TIGIT 길항제 항체 및 항-CD20 항체를 투여하기 위한 사용설명서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는 키트.
- [0862] 170. 구체예 169의 키트, 여기서 항-TIGIT 길항제 항체는 티라골루맵이고, 그리고 항-CD20 항체는 리톡시맵이다.
- [0863] 171. 재발성 또는 불응성 MM을 앓는 개체를 치료하기 위한 방법, 상기 방법은 1회 또는 그 이상의 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 600 mg의 고정된 용량에서 티라골루맵을 개체에게 투여하되, 각 투약 주기의 길이가 21 일이고, 그리고 티라골루맵이 각 투약 주기의 대략 1일 자에 투여되는 단계를 포함한다.
- [0864] 172. 재발성 또는 불응성 NHL을 앓는 개체를 치료하기 위한 방법, 상기 방법은 1회 또는 그 이상의 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 600 mg의 고정된 용량에서 티라골루맵을 개체에게 투여하되, 각 투약 주기의 길이가 21 일이고, 그리고 티라골루맵이 각 투약 주기의 대략 1일 자에 투여되는 단계를 포함한다.
- [0865] 173. 구체예 171 또는 172의 방법, 여기서 티라골루맵은 단일요법으로서 투여된다.
- [0866] 174. 구체예 171-173 중 어느 하나의 방법, 여기서 상기 방법은 티라골루맵의 투여 이후에 관찰 기간을 포함한다.

다.

- [0867] 175. 구체예 174의 방법, 여기서 관찰 기간은 길이에서 약 30 분 내지 약 60 분 사이이다.
- [0868] 176. 구체예 171-175 중 어느 하나의 방법, 여기서 투약 섭생은 적어도 12회의 투약 주기를 포함한다.
- [0869] 177. 구체예 176의 방법, 여기서 투약 섭생은 적어도 16회의 투약 주기를 포함한다.
- [0870] 178. 구체예 171-177 중 어느 하나의 방법, 여기서 개체는 티라골루맙에 대한 주입-관련된 반응 (IRR)을 나타내고, 그리고 상기 방법은 티라골루맙의 차후 투여에 앞서 항히스타민제 및/또는 해열제를 개체에게 투여하는 단계를 더욱 포함한다.
- [0871] 179. 구체예 171-178 중 어느 하나의 방법, 여기서 상기 방법은 티라골루맙을 개체에게 정맥내 투여하는 단계를 포함한다.
- [0872] 비록 전술된 발명이 이해의 명료함을 위해 예시와 실례로서 일부 상세하게 설명되긴 했지만, 이들 설명과 실례는 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다. 본원에서 인용된 모든 특허와 과학 문헌의 개시는 명시적으로 전체적으로 참조로서 편입된다.

도면

도면1



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Genentech, Inc.

<120> DOSING FOR TREATMENT WITH ANTI-TIGIT AND ANTI-CD20 OR ANTI-CD38

ANTIBODIES

<130> 50474-195W05

<150> US 62/866,309

<151> 2019-06-25

<150> US 62/835,941

<151> 2019-04-18

<150> US 62/832,769

<151> 2019-04-11

<150> US 62/811,513

<151> 2019-02-27

<160> 57

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn

1 5

<210

> 2

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Lys Thr Tyr Tyr Arg Phe Lys Trp Tyr Ser Asp Tyr Ala Val Ser Val

1 5 10 15

Lys Gly

<210> 3

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Glu Ser Thr Thr Tyr Asp Leu Leu Ala Gly Pro Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 4

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Lys Ser Ser Gln Thr Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Lys Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Phe Thr

1 5

<210> 7

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys

20

<210> 8

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Asn Leu Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 9

<211> 32

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 10

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 11

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gln or Glu

<400> 11

Xaa Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser

20 25 30

<210> 12

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly

1 5 10

<210> 13
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 13
 Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Gln
 1 5 10 15
 Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val Phe Tyr Cys Thr Arg

20 25 30

<210> 14
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 14
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

<210> 15
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 15
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser
 20 25 30

<210> 16
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 16
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser

20 25 30

<210> 17

<211> 126

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn

20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Lys Thr Tyr Tyr Arg Phe Lys Trp Tyr Ser Asp Tyr Ala

50 55 60

Val Ser Val Lys Gly Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val

85 90 95

Phe Tyr Cys Thr Arg Glu Ser Thr Thr Tyr Asp Leu Leu Ala Gly Pro

100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 18

<211> 126

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 18

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn

20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45
 Trp Leu Gly Lys Thr Tyr Tyr Arg Phe Lys Trp Tyr Ser Asp Tyr Ala
 50 55 60
 Val Ser Val Lys Gly Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

 65 70 75 80
 Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
 85 90 95
 Phe Tyr Cys Thr Arg Glu Ser Thr Thr Tyr Asp Leu Leu Ala Gly Pro
 100 105 110
 Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125
 <210> 19
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400
 > 19
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Val Leu Tyr Ser
 20 25 30
 Ser Asn Asn Lys Lys Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45
 Pro Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60

 Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
 85 90 95
 Tyr Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile
 100 105 110
 Lys

<210> 20

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 20

Ser Phe Ala Met Ser

1 5

<210> 21

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 21

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 22

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 22

Asp Lys Ile Leu Trp Phe Gly Glu Pro Val Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 23

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 23

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 24

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 24

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 25

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 25

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 26

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 26

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys

20

<210> 27

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 27

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 28

<211> 32

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 28

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 29

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 29

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5

<210> 30

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 30

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Asn

20 25 30

<210> 31

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 31

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser

1 5 10

<210> 32

<211> 32

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 32

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln

1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Lys

20 25 30

<210> 33

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 33

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 34

<211> 122

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 34

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Phe

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Lys Asp Lys Ile Leu Trp Phe Gly Glu Pro Val Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 35

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 35

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 36

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 36

Ser Tyr Asn Met His

1 5

<210> 37

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 37

Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 38

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 38

Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val

1 5 10

<210> 39

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 39

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile His

1 5 10

<210> 40

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 40

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 41

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 41

Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 42

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 42

Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys

20

<210> 43

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 43

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 44

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 44

Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys

20

25

30

<210> 45

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 45

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 46

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 46

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr

20 25 30

<210> 47

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 47

Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly

1 5 10

<210> 48

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 48

Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln

1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

20 25 30

<210> 49

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 49

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

1 5 10

<210> 50

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 50

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp Gly

100 105 110

Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

115 120

<210> 51

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 51

Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile
20 25 30

His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 52

<211> 244

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 52

Met Arg Trp Cys Leu Leu Leu Ile Trp Ala Gln Gly Leu Arg Gln Ala
1 5 10 15

Pro Leu Ala Ser Gly Met Met Thr Gly Thr Ile Glu Thr Thr Gly Asn
20 25 30

Ile Ser Ala Glu Lys Gly Gly Ser Ile Ile Leu Gln Cys His Leu Ser
35 40 45

Ser Thr Thr Ala Gln Val Thr Gln Val Asn Trp Glu Gln Gln Asp Gln
50 55 60

Leu Leu Ala Ile Cys Asn Ala Asp Leu Gly Trp His Ile Ser Pro Ser
65 70 75 80

Phe Lys Asp Arg Val Ala Pro Gly Pro Gly Leu Gly Leu Thr Leu Gln

85

90

95

Ser Leu Thr Val Asn Asp Thr Gly Glu Tyr Phe Cys Ile Tyr His Thr

100

105

110

Tyr Pro Asp Gly Thr Tyr Thr Gly Arg Ile Phe Leu Glu Val Leu Glu

115

120

125

Ser Ser Val Ala Glu His Gly Ala Arg Phe Gln Ile Pro Leu Leu Gly

130

135

140

Ala Met Ala Ala Thr Leu Val Val Ile Cys Thr Ala Val Ile Val Val

145

150

155

160

Val Ala Leu Thr Arg Lys Lys Lys Ala Leu Arg Ile His Ser Val Glu

165

170

175

Gly Asp Leu Arg Arg Lys Ser Ala Gly Gln Glu Glu Trp Ser Pro Ser

180

185

190

Ala Pro Ser Pro Pro Gly Ser Cys Val Gln Ala Glu Ala Ala Pro Ala

195

200

205

Gly Leu Cys Gly Glu Gln Arg Gly Glu Asp Cys Ala Glu Leu His Asp

210

215

220

Tyr Phe Asn Val Leu Ser Tyr Arg Ser Leu Gly Asn Cys Ser Phe Phe

225

230

235

240

Thr Glu Thr Gly

<210> 53

<211> 223

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 53

Met Met Thr Gly Thr Ile Glu Thr Thr Gly Asn Ile Ser Ala Glu Lys

1

5

10

15

Gly Gly Ser Ile Ile Leu Gln Cys His Leu Ser Ser Thr Thr Ala Gln

20

25

30

Val Thr Gln Val Asn Trp Glu Gln Gln Asp Gln Leu Leu Ala Ile Cys

35 40 45
 Asn Ala Asp Leu Gly Trp His Ile Ser Pro Ser Phe Lys Asp Arg Val
 50 55 60
 Ala Pro Gly Pro Gly Leu Gly Leu Thr Leu Gln Ser Leu Thr Val Asn
 65 70 75 80
 Asp Thr Gly Glu Tyr Phe Cys Ile Tyr His Thr Tyr Pro Asp Gly Thr
 85 90 95
 Tyr Thr Gly Arg Ile Phe Leu Glu Val Leu Glu Ser Ser Val Ala Glu

100 105 110
 His Gly Ala Arg Phe Gln Ile Pro Leu Leu Gly Ala Met Ala Ala Thr
 115 120 125
 Leu Val Val Ile Cys Thr Ala Val Ile Val Val Val Ala Leu Thr Arg
 130 135 140
 Lys Lys Lys Ala Leu Arg Ile His Ser Val Glu Gly Asp Leu Arg Arg
 145 150 155 160
 Lys Ser Ala Gly Gln Glu Glu Trp Ser Pro Ser Ala Pro Ser Pro Pro

165 170 175
 Gly Ser Cys Val Gln Ala Glu Ala Ala Pro Ala Gly Leu Cys Gly Glu
 180 185 190
 Gln Arg Gly Glu Asp Cys Ala Glu Leu His Asp Tyr Phe Asn Val Leu
 195 200 205
 Ser Tyr Arg Ser Leu Gly Asn Cys Ser Phe Phe Thr Glu Thr Gly
 210 215 220

<210> 54

<211> 3594

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 54

gtctatcagc gatttcac t caggcctgg actacaccac tcaccctccc agtgtgcttg 60
 agaaacaac tgcaccact gaactccgca gctagcatcc aaatcagccc ttgagatttg 120
 aggcttgga gactcagatc ctgaacaaga gagaacaaaa tctctacttt gatggaactt 180
 ccattctgtg gggaagagac tgacaataag caattaata aataagaact cagcagtagg 240

ccttgcctca gatccaaggt cactcgggaag aggccatgtc taccctcaat gacactcatg 300
 gaggaatgc tgagagaagc attcagatgc atgacacaag gtaagactgc caaaaatctt 360
 gttcttgctc tcttcatttt gttatttgtt ttatttttag gagttttgag agcaaaatga 420

 caacaccag aaattcagta aatgggactt tcccggcaga gccaatgaaa ggccctattg 480
 ctatgcaatc tgggtccaaa ccactcttca ggaggatgtc ttacttggtg ggccccacgc 540
 aaagcttctt catgaggga tctaagactt tgggggctgt ccagattatg aatgggctct 600
 tccacattgc cctggggggt cttctgatga tccagcagg gatctatgca cccatctgtg 660
 tgactgtgtg gtacctctc tggggaggca ttatgtatat tatttccgga tcaactctgg 720
 cagcaacgga gaaaaactcc aggaagtgtt tgggtcaaagg aaaaatgata atgaattcat 780
 tgagcctctt tgctgccatt tctggaatga ttctttcaat catggacata cttaatatta 840

 aaatttccca ttttttaaaa atggagagtc tgaattttat tagagctcac acaccatata 900
 ttaacatata caactgtgaa ccagctaatc cctctgagaa aaactccca tctaccaat 960
 actgttacag catacaatct ctgttcttgg gcattttgtc agtgatgctg atctttgcct 1020
 tcttccagga acttgtaata gctggcatcg ttgagaatga atggaaaaga acgtgctcca 1080
 gacccaaatc taacatagtt ctctgtcag cagaagaaaa aaaagaacag actattgaaa 1140
 taaaagaaga agtgggtggg ctaactgaaa catcttccca accaaagaat gaagaagaca 1200
 ttgaaattat tccaatccaa gaagaggaag aagaagaaac agagacgaac tttccagaac 1260

 ctcccaaga tcaggaatcc tcaccaatag aaaatgacag ctctccttaa gtgatttctt 1320
 ctgttttctg tttccttttt taaacattag tgttcatagc ttccaagaga catgtgact 1380
 ttcatcttct gaggtactct gcacatacgc accacatctc tatctggcct ttgcatggag 1440
 tgaccatagc tcttctctc ttacattgaa ttagagaaat gtagccattg tagcagcttg 1500
 tgttgtcacg cttcttcttt tgagcaactt tcttacactg aagaaaggca gaatgagtgc 1560
 ttcagaatgt gatttcctac taacctgttc ctgggatagg ctttttagta tagtattttt 1620
 ttttgcatt ttctccatca acaaccaggg agactgcacc tgatggaaaa gatatatgac 1680

 tgcttcatga cattcctaaa ctatcttttt ttattccac atctacgttt ttgggtggagt 1740
 cccttttgca tcattgtttt aaggatgata aaaaaaata acaactaggg acaatacaga 1800
 accattcca tttatcttct tacagggtc acattgtggc acattcttag agttaccaca 1860
 cccatgagg gaagctctaa atagccaaca cccatctgtt ttttgtaaaa acagcatagc 1920
 ttatacatgg acatgtctct gccttaactt ttctaactc ccactctagg ctattgtttg 1980
 catgtctacc tacttttagc cattatgcga gaaaagaaaa aaatgacat agaaaatgcc 2040

accatgaggt gcccaaattt caaataataa ttaacattta gttatattta taatttccag 2100

atgacaaagt atttcatcaa ataacttcat ttgatgttcc atgatcaaga aagaatccct 2160

atctctattt tacaagtaat tcaaagaggc caaataactt gtaaacaaga aaaggtaact 2220

tgtcaacagt cataactagt aattatgaga gccttgtttc ataaccaggt cttcttactc 2280

aaatcctgtg atgtttgaaa taaccaaat tgccttccaa tgtctgcata aactgtgaga 2340

gccaaagtaa cagcttttat caagaattta ctctctgacc agcaataaac aagcactgag 2400

agacacagag agccagattc agattttacc catggggata aaaagactca gactttcacc 2460

acatttggaa aactacttgc atcataaata tataataact ggtagtttat atgaagcaga 2520

cactaagtgc tatagacact ctcaagaatat catacttga aacaatgtaa ttaaaatgcc 2580

gaatctgagt caacagctgc cctacttttc aattcagata tactagtacc ttacctagaa 2640

ataatgttaa cctagggtga agtcactata atctgtagtc tattatttgg gcatttgcta 2700

catgatgagt gctgccagat tgtggcaggc aaagagacaa tgtaatttgc actccctatg 2760

atatttctac atttttagcg accactagtg gaagacattc cccaaaatta gaaaaaaagg 2820

agatagaaga tttctgtcta tgtaaagttc tcaaaatttg ttctaatta ataaaactat 2880

ctttgtgttc ttttctgcaa cagatgattc caacatgggt gtttgtctat tcttctttac 2940

tcttgaacaa ttagaccatg ggaggtcttt acagccttga gttgatattt atacaacca 3000

aatctaggtt tgaacgggtg ggtgtcaggc catcaaatat tcatgtctat atagtcttac 3060

acaggttctc aaaaaaatg ttcatgggat aggtcattga taatggattc cttattctga 3120

gaactccaga cgactgaaat atatgagaga aggaaaagga catagtagga gcaggcctga 3180

gaaaaaatg aaagtcagaa atctttaaaa aaatacaaga tcttatttct atcttatttt 3240

ttctctctct ctgaaatata tatgaggatt cctctccaaa cccatggttt ctctaagaat 3300

tttgagtcat ttgtatgacc tcaataaatt agttttagct gacctacat aactccttat 3360

aataggagac atctttaatg tctgtattta aagaaggatg aaaattccta tgaccttctc 3420

cccgattatc cttttggcaa tatagagtca aataataaca ttgaccaata gtaaacaatgc 3480

tttgccaaga agtagaagat atattctcta gccttagttt ttctctccaa ttgcatattt 3540

tgtaaaaata atgttgtatc cacaagga ataaacttta aaaaccaag tgca 3594

<210> 55

<211> 297

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 55

Met Thr Thr Pro Arg Asn Ser Val Asn Gly Thr Phe Pro Ala Glu Pro
1 5 10 15

Met Lys Gly Pro Ile Ala Met Gln Ser Gly Pro Lys Pro Leu Phe Arg
20 25 30

Arg Met Ser Ser Leu Val Gly Pro Thr Gln Ser Phe Phe Met Arg Glu
35 40 45

Ser Lys Thr Leu Gly Ala Val Gln Ile Met Asn Gly Leu Phe His Ile
50 55 60

Ala Leu Gly Gly Leu Leu Met Ile Pro Ala Gly Ile Tyr Ala Pro Ile
65 70 75 80

Cys Val Thr Val Trp Tyr Pro Leu Trp Gly Gly Ile Met Tyr Ile Ile
85 90 95

Ser Gly Ser Leu Leu Ala Ala Thr Glu Lys Asn Ser Arg Lys Cys Leu
100 105 110

Val Lys Gly Lys Met Ile Met Asn Ser Leu Ser Leu Phe Ala Ala Ile
115 120 125

Ser Gly Met Ile Leu Ser Ile Met Asp Ile Leu Asn Ile Lys Ile Ser
130 135 140

His Phe Leu Lys Met Glu Ser Leu Asn Phe Ile Arg Ala His Thr Pro
145 150 155 160

Tyr Ile Asn Ile Tyr Asn Cys Glu Pro Ala Asn Pro Ser Glu Lys Asn
165 170 175

Ser Pro Ser Thr Gln Tyr Cys Tyr Ser Ile Gln Ser Leu Phe Leu Gly
180 185 190

Ile Leu Ser Val Met Leu Ile Phe Ala Phe Phe Gln Glu Leu Val Ile
195 200 205

Ala Gly Ile Val Glu Asn Glu Trp Lys Arg Thr Cys Ser Arg Pro Lys
210 215 220

Ser Asn Ile Val Leu Leu Ser Ala Glu Glu Lys Lys Glu Gln Thr Ile
225 230 235 240

Glu Ile Lys Glu Glu Val Val Gly Leu Thr Glu Thr Ser Ser Gln Pro

245	250	255	
Lys Asn Glu Glu Asp Ile Glu Ile Ile Pro Ile Gln Glu Glu Glu Glu			
260	265	270	
Glu Glu Thr Glu Thr Asn Phe Pro Glu Pro Pro Gln Asp Gln Glu Ser			
275	280	285	
Ser Pro Ile Glu Asn Asp Ser Ser Pro			
290	295		

<210> 56

<211> 5620

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 56

gcagtttcag aaccagcca gcctctctct tgcgcctag cctcctgccg gcctcatctt	60
cgccagcca accccgcctg gagccctatg gccaaactgc agttcagccc ggtgtccggg	120
gacaaaccct gctgccggct ctctaggaga gcccaactct gtcttggcgt cagtatcctg	180
gtcctgatcc tcgtcgtggt gctcgcggtg gtcgtcccga ggtggcgcca gcagtggagc	240
ggtccgggca ccaccaagcg ctttcccag accgtcctgg cgcgatgct caagtacact	300
gaaattcatc ctgagatgag acatgtagac tgccaaagt tatgggatgc tttcaagggt	360
gcatttatctt caaaacatcc ttgcaacatt actgaagaag actatcagcc actaatgaag	420
ttgggaactc agaccgtacc ttgcaacaag attcttcttt ggagcagaat aaaagatctg	480
gccccatcgt tcacacaggt ccagcgggac atgttcaccc tggaggacac gctgctaggc	540
taccttgctg atgacctcac atggtgtggt gaattcaaca cttccaaaat aaactatcaa	600
tcttgcccag acitggagaaa ggactgcagc aacaacctg tttcagtatt ctggaaaacg	660
gtttcccga ggtttgcaga agctgcctgt gatgtgtgcc atgtgatgct caatggatcc	720
cgcagtaaaa tctttgacaa aaacagcact tttgggagtg tggaagtcca taatttgcaa	780
ccagagaagg ttcagacact agaggcctgg gtgatacatg gtggaagaga agattccaga	840
gacttatgcc aggatccac cataaaagag ctggaatcga ttataagcaa aaggaatatt	900
caattttcct gcaagaatat ctacagacct gacaagtctt ttcagtgtgt gaaaaatcct	960
gaggattcat ctgacatc tgagatctga gccagtcgct gtggttgttt tagctccttg	1020
actccttgtg gtttatgtca tcatacatga ctacagcatac ctgctggtgc agagctgaag	1080
atcttgagg gtctccaca ataaggtcaa tgccagagac ggaagccttt tccccaaag	1140

tcttaaaata acitatatca tcagcatacc tttattgtga tctatcaata gtcaagaaaa	1200
attattgtat aagattagaa tgaaaattgt atgttaagtt acttcacttt aatttcatg	1260
tgatcctttt atgttattta tatattggta acatcctttc tattgaaaaa tcaccacacc	1320
aaacctctct tattagaaca ggcaagtga gaaaagtga tgctcaagtt tttcagaaag	1380
cattacattt ccaaatgaat gacctgttg catgatgtat tttgtaccc ttcctacaga	1440
tagtcaaacc ataaacttca tggatcatggg tcatgttggg gaaaattatt ctgtaggata	1500
taagctaccc acgtacttgg tgctttaccc caacccttc aacagtgtg tgaggttgg	1560
attatttcat tttttagatg agaaaaatggg agctcagaga gggtatata ttaagttgg	1620
gcaaaagtaa ttgcaagttt tgccaccgaa aggaatggca aaaccacaat ttttttgaa	1680
ccaacctaat aatttaccgt aagtcctaca tttagtatca agctagagac tgaatttgaa	1740
ctcaactctg tccaactcca aaattcatgt gcttttctct tctaggcctt tcataccaaa	1800
ctaatagtag tttatattct ctccaacaa atgcatattg gattaaattg actagaatgg	1860
aatctggaat atagtcttc tggatggctc caaaacacat gttttcttc ccccgcttc	1920
ctctctctct tcatgctcag tgttttata atgtagtata cagttaaaat atactgttg	1980
ctggtactgg cagcttatat tttctctct tttcatgga ttaaccttgc ttgaggcctt	2040
taacaattgt attactttt caaagaacta agcttttagct tcattgattt ttttctattt	2100
aattgggttt tgctctctc tttagcattg gaaacataga aatgctttct gatttctttg	2160
ggtagattta cgtattcagc ttcttgagat ggaagtttag atcactgac cttcagcttg	2220
ttttctttt tgtatacata gattttagga cgatatatt tcccttgagt tctgctttag	2280
ctgcagctct taigtittga tatgcctctc tttattatcc ttcagttaaa aatatcttc	2340
aattcattgt tatataaaaa tatgtgccta gtttttaaca tctggagatt ttctagttt	2400
gaaaaaaca taagccaggc atggtggctc acacctgtat ccccgact ttgggaggcc	2460
gagacgggag gatcgctga gctcaggagt tttacacca gcctgggaat aacagtgaga	2520
cattatctcc aaaaaatta cctgggtatg gtgttgca cctgtagtcc cagctactct	2580
ggagactgag gtgggaggat tgtttgagct tgggaggttg aggcctgcagg gagctgtgat	2640
cacaccactg cactctggcc tgagtgcagc attgagaccc tgtctcaata aaagcaaaaa	2700
taaagaaaat aaaccatatg tgttgaacaa aggattaata aattaattg agactccttc	2760
agggaatgac cacaatttat tgaaaatagc ctaaatgttg gactcaggca tttctggatt	2820
catattttga catcatgctg tcatcttgaa caaaatgcct aacctttctg aacttcaact	2880
tccttgccac tcaataagg attacaaaac ttaaatgtg gtaagtacta aagacgacag	2940
caaaaattga gtccagcaca gagcttctta aataagcaag cactcaacag agttggttcc	3000

ttttttcttc ccttgcttga caatccagtt tcccacagga gcctttgtag ctgtagccac	3060
catggtcagt ccagggatcc ttacttagcc ctttctcccc tggcagacat ctttgtggga	3120
gtttagtctt ggctcgacat gaggatgggg gtttgggacc agttctgagt gagaatcaga	3180
cttgccccaa gtigccatta gctccccctg cagaatgtct tcagaatcgg ggcccggta	3240
gtctcctggg tgacctgctg ttttctcttt aagatccttt ccacttttgt tctgtctttc	3300
gggactcacc gactccttgc tcaacaggat accccttgaa gtggctgcct gggccacatc	3360
cccttccaaa caagaaatca aatattaga aatcaatttt tgaaatttcc ctaggaaga	3420
ctcatttgag tgttcaagtt cagagccagt ggagacctta ggggagggtg gtcacaagga	3480
ttttgcacag tgcttttagag ggtcccaggg agccacagag gtggtgaggg gctgggtgct	3540
cttttctccg tgcatgacct tgtgtgtcta tcttcattac cacaatgcct catctctacc	3600
tcctttcccc ctgtagttcc aacgtgggta tctttgccat ctctggcccg aaggactttc	3660
tgacctacat gtataaatca cccctcaca tatatattac ttttctata agtgacttct	3720
ctactggatt actggttget catacacctc atattttact cgtaaatcta ctactccctg	3780
tctgcctact ccattctcat ttgctgtaga aaattctctt accatcccaa ctttcaccea	3840
ccatcatgct tacccaaagg ctgtgggaat gacctgggcc ctaatgcccc ttttctaaat	3900
tcctaaggct caccatttcc ctattgtaat ggttcttgac cttataatgt ttgaggcacc	3960
ttttcaaata tagtcctttg atttcagact gaatacttga aaggacacac acacacatac	4020
gtaagtgcac atgactgcac acacccacac acacacacgt gcctgtatac agtcatatga	4080
tacatacaca aacacacgca cacaagcctg catacatcat atgccaacag tggggatatg	4140
ttctgagaaa tgcatcatta gatgattttg tcatttgttg aacatcatag agtgtactta	4200
cactaaccta gatgggtctaa cctactacac acccaggcta catggtatca cctattctc	4260
ctaggtaca agcctgtaca gcgtgtgtct gtactaaatg ctgtgggcaa ttttaacctg	4320
atggtaaatg tttgtgtatc taaacatac taaacataga aaaggtacag taaacatgca	4380
gtattataat cttatgagac cgctcatata tatgtgtgcc actgtttggg ccatcattgg	4440
ctgaaaagtg gttatgagac acatgactgt atatatactt tcctgttaca acaacagtgt	4500
ctctcaatcc acagtaattg cagcatccag taggtcttac tttagccctg agtcaccatt	4560
tgtgtcaacg tgtttagtgc catgtccacg tctctcatgt aactggcaga gctatcaaat	4620
attttggcaa aacacattgt ttctttggct ttgccttggt aactttctgt gccttttgta	4680
gctcttgttt ggaagaagct caacccatgt ctgcacactg tgatacaagg gggacagcat	4740

cgacatcgac ttactttcttg gtgccttatt cctccttaga acaattccta aatctgtaac 4800

ttaagtttct caggaagatt ccatactgca cagaaaactg cttttgtggg tttttaaaag 4860

gcaagttgtt atatgtgctg gatagttttt aagtatgaca taaaaattgt ataaagtaaa 4920

atattaaaat acacctagaa tactgtataa ctttaagtca ttttatcaac acattgctaa 4980

tccagatatt ttcccgagcgt ttttctttga ataacagagc aattaattta cttttactat 5040

gaagagtcat cattttagta tgtattttta gcaatccacc aagaactcag taggcagctg 5100

agagggtgctg ccagagaag tgggtattag ctgggcctta gctcacccac acaaagcaca 5160

acaggctttg aactattccc taacggggca tttattcttt tttttttttt tttttgggag 5220

acggagtctc gcgtcgccc aggctagagt gcagtggcgc gatctcggt cactgcaggc 5280

tccacccctt ggggttcacg ccattctcct gcctcagcct cccaagtagc tgggactgca 5340

ggcgcccgcc atctcgccc gctaattttt tgtattttta gtagagacgg ggtttcaccg 5400

tgtagccag gatagggcat ttattcttga acttgattca gagaggcaca cattaccatt 5460

ctctaactag aatgcaagta gcgcaaggcg gtggaaacta tggaattcgg aggcaggtga 5520

tgcatgggc gagtttatta acatctgtga ctctctagtt tgaaatttat ttgtaacaga 5580

caaaaatgaa ttaaacaac aataaaagta taataaagaa 5620

<210> 57

<211> 300

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 57

Met Ala Asn Cys Glu Phe Ser Pro Val Ser Gly Asp Lys Pro Cys Cys

1 5 10 15

Arg Leu Ser Arg Arg Ala Gln Leu Cys Leu Gly Val Ser Ile Leu Val

20 25 30

Leu Ile Leu Val Val Val Leu Ala Val Val Val Pro Arg Trp Arg Gln

35 40 45

Gln Trp Ser Gly Pro Gly Thr Thr Lys Arg Phe Pro Glu Thr Val Leu

50 55 60

Ala Arg Cys Val Lys Tyr Thr Glu Ile His Pro Glu Met Arg His Val

65 70 75 80

Asp Cys Gln Ser Val Trp Asp Ala Phe Lys Gly Ala Phe Ile Ser Lys

85	90	95	
His Pro Cys Asn Ile Thr Glu Glu Asp Tyr Gln Pro Leu Met Lys Leu			
100	105	110	
Gly Thr Gln Thr Val Pro Cys Asn Lys Ile Leu Leu Trp Ser Arg Ile			
115	120	125	
Lys Asp Leu Ala His Gln Phe Thr Gln Val Gln Arg Asp Met Phe Thr			
130	135	140	
Leu Glu Asp Thr Leu Leu Gly Tyr Leu Ala Asp Asp Leu Thr Trp Cys			
145	150	155	160
Gly Glu Phe Asn Thr Ser Lys Ile Asn Tyr Gln Ser Cys Pro Asp Trp			
165	170	175	
Arg Lys Asp Cys Ser Asn Asn Pro Val Ser Val Phe Trp Lys Thr Val			
180	185	190	
Ser Arg Arg Phe Ala Glu Ala Ala Cys Asp Val Val His Val Met Leu			
195	200	205	
Asn Gly Ser Arg Ser Lys Ile Phe Asp Lys Asn Ser Thr Phe Gly Ser			
210	215	220	
Val Glu Val His Asn Leu Gln Pro Glu Lys Val Gln Thr Leu Glu Ala			
225	230	235	240
Trp Val Ile His Gly Gly Arg Glu Asp Ser Arg Asp Leu Cys Gln Asp			
245	250	255	
Pro Thr Ile Lys Glu Leu Glu Ser Ile Ile Ser Lys Arg Asn Ile Gln			
260	265	270	
Phe Ser Cys Lys Asn Ile Tyr Arg Pro Asp Lys Phe Leu Gln Cys Val			
275	280	285	
Lys Asn Pro Glu Asp Ser Ser Cys Thr Ser Glu Ile			
290	295	300	