

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-526595

(P2019-526595A)

(43) 公表日 令和1年9月19日(2019.9.19)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	4 B 0 5 0
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 5 0
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 N	4 C 0 7 6
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	4 C 0 8 4
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	4 C 0 8 5
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 96 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2019-512763 (P2019-512763)	(71) 出願人	518414317
(86) (22) 出願日	平成29年9月8日 (2017.9.8)		ティージー セラピューティクス, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成31年4月16日 (2019.4.16)		アメリカ合衆国, ニューヨーク州 100
(86) 国際出願番号	PCT/US2017/050825		14, ニューヨーク, 9階, 2 ガンセボート ストリート
(87) 国際公開番号	W02018/049263	(71) 出願人	518415277
(87) 国際公開日	平成30年3月15日 (2018.3.15)		ルヒゼン ファーマスティカルズ エスエー
(31) 優先権主張番号	62/385, 723		スイス国, 2300 ラ ショー ド フォン, フリッツ クールボワジエ 40
(32) 優先日	平成28年9月9日 (2016.9.9)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 血液癌を治療するための抗CD20抗体、PI3キナーゼ-デルタ阻害剤および抗PD-1抗体または抗PD-L1抗体の組み合わせ

(57) 【要約】

本開示は、それを必要とする対象に治療有効量の (i) PI3キナーゼ (PI3K) - デルタ (例えば、TGR-1202) の少なくとも1つの阻害剤、(ii) 少なくとも1つの抗CD20抗体 (例えば、ウブリツキシマブ)、および (iii) 少なくとも1つの抗PD-1抗体 (例えば、ペムブロリズマブ) または抗PD-L1抗体 (例えば、アテゾリズマブ) を投与することによる、血液癌の治療のためのまたは血液癌の進行を遅らせるための方法およびキットを提供する。治療レジメンもまた提供される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

治療期において対象に

(i) 治療有効量の P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤であって、(S) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロボキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグである、P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤と、

(i i) 治療有効量のウブリツキシマブと、

(i i i) 治療有効量の抗 P D - 1 抗体

を投与することを含む慢性リンパ性白血病 (C L L) に罹患している対象を治療するための方法。

10

【請求項 2】

前記抗 P D - 1 抗体が、ペムブロリズマブである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記 P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤が、p - トルエンスルホン酸 (P T S A) 塩の形態である、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記 P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤、前記ウブリツキシマブ、および前記ペムブロリズマブが、同時に、逐次的に、または同時におよび逐次的にの両方で前記対象に投与される、請求項 2 または 3 に記載の方法。

20

【請求項 5】

前記 P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤が、約 200 ~ 約 1200 mg、約 400 ~ 約 1000 mg、約 400 ~ 約 800 mg、約 600 mg、約 700 mg、約 800 mg、約 900 mg、約 1000 mg、または約 1200 mg の用量で毎日投与される、請求項 1、2、3、または 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記 P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤が、約 800 mg の用量で毎日投与される、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記 P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤が、微粉化される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 8】

前記 P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤が、経口投与のために配合される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

ウブリツキシマブが、約 450 ~ 約 1200 mg、約 450 ~ 約 1000 mg、約 500 ~ 約 1200 mg、約 500 ~ 約 1000 mg、約 500 ~ 約 900 mg、約 600 ~ 約 1200 mg、約 600 ~ 約 1000 mg、約 600 ~ 約 900 mg、約 500 mg、約 600 mg、約 700 mg、約 750 mg、約 800 mg、約 900 mg、約 1000 mg、約 1100 mg、または約 1200 mg の用量で、約 4 ~ 7 週に 1 回、約 5 ~ 7 週に約 1 回、約 5 ~ 6 週に約 1 回、約 1 週ごとに 1 回、約 2 週ごとに 1 回、約 3 週ごとに 1 回、約 4 週ごとに 1 回、約 5 週ごとに 1 回、約 6 週ごとに 1 回、または約 7 週ごとに 1 回投与される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 10】

ウブリツキシマブが、約 6 週ごとに 1 回約 900 mg の用量で投与される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

初回用量のウブリツキシマブが、前記治療期が開始された後の 6 週目の 1 日目に投与される、請求項 9 または 10 に記載の方法。

50

【請求項 12】

ウブリツキシマブが、静脈内注入のために配合される、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

ペムブロリズマブが、約 2 ～ 4 週ごとに 1 回、または約 3 ～ 4 週ごとに 1 回、または 3 週ごとに 1 回約 100 ～ 約 300 mg、約 100 ～ 約 200 mg、約 100 mg、約 150 mg、約 200 mg、または約 250 mg の用量で投与される、請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

ペムブロリズマブが、約 3 週ごとに 1 回約 100 mg または 200 mg の用量で投与される、請求項 13 に記載の方法。

10

【請求項 15】

前記初回用量のペムブロリズマブが、約 100 mg の用量で投与される、請求項 13 または 14 に記載の方法。

【請求項 16】

ペムブロリズマブが、静脈内注入のために配合される、請求項 1 ～ 15 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

前記治療期の期間が、最長約 15 週間、最長約 14 週間、最長約 13 週間、または最長約 12 週間である、請求項 1 ～ 16 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 18】

前記治療期の期間が、約 12 週間である、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記対象に

(i) 治療有効量の P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤であって、(S) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 1 - イル)エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグである、P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤と、

30

(ii) 治療有効量のウブリツキシマブ

を投与することを含む、導入期を、前記治療期の前に、さらに含む、請求項 1 ～ 18 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

前記 P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤が、p - トルエンスルホン酸 (PTSA) 塩の形態である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

前記 P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および前記ウブリツキシマブが、前記導入期の間に同時に、逐次的に、または同時におよび逐次的にの両方で前記対象に投与される、請求項 19 または 20 に記載の方法。

40

【請求項 22】

前記 P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤が、前記導入期の間に約 200 ～ 約 1200 mg、約 400 ～ 約 1000 mg、約 400 ～ 約 800 mg、約 600 mg、約 700 mg、約 800 mg、約 900 mg、約 1000 mg、または約 1200 mg の用量で毎日投与される、請求項 19 ～ 21 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 23】

前記 P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤が、前記導入期の間に約 800 mg の用量で毎日投与される、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】

前記 P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤が、微粉化される、請求項 19 ～ 23 のいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 25】

前記 P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤が、前記導入期の間に経口投与のために配合される、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

ウブリツキシマブが、前記導入期の間に約 450 ~ 約 1200 mg、約 450 ~ 約 1000 mg、約 600 ~ 約 1200 mg、約 600 ~ 約 1000 mg、約 600 ~ 約 900 mg、約 600 mg、約 700 mg、約 800 mg、または約 900 mg の用量で約 1 ~ 3 週ごとに 1 回、約 1 ~ 2 週ごとに 1 回、約 1 週ごとに 1 回、または約 2 週ごとに 1 回投与される、請求項 19 ~ 25 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 27】

10

ウブリツキシマブが、前記導入期の間に約 1 週または 2 週ごとに 1 回約 900 mg の用量で投与される、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

ウブリツキシマブが、前記導入期の間に静脈内注入のために配合される、請求項 19 ~ 27 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 29】

前記初回用量のウブリツキシマブが、前記導入期の 1 日目に投与される、請求項 19 ~ 28 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 30】

20

前記初回用量のウブリツキシマブが、前記導入期の間に、2 回もしくは 3 回の分割投与に分割されて前記導入期の間に 2 もしくは 3 連続日で投与される、または 2 回の分割投与に分割されて 2 日連続日で投与される、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

前記第 1 の分割用量のウブリツキシマブが、最大 150 mg のウブリツキシマブを含む、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 32】

前記第 2 の分割用量のウブリツキシマブが、最大 750 mg のウブリツキシマブを含む、請求項 30 または 31 に記載の方法。

【請求項 33】

30

前記導入期の期間が、最長約 12 週間、最長約 11 週間、最長約 10 週間、最長約 9 週間、または最長約 8 週間である、請求項 19 ~ 32 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 34】

前記導入期の期間が、約 8 週間である、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 35】

治療有効量の前記 P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを前記対象に投与することを含む、維持期を、前記治療期の後に、さらに含む、請求項 1 ~ 34 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 36】

40

前記 P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤が、前記維持期中に約 200 ~ 約 1200 mg、約 400 ~ 約 1000 mg、約 400 ~ 約 800 mg、約 600 mg、約 700 mg、約 800 mg、約 900 mg、約 1000 mg、または約 1200 mg の用量で毎日投与される、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 37】

前記 P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤が、前記維持期の間に約 800 mg の用量で毎日投与される、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 38】

前記 P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤が、微粉化される、請求項 36 または 37 に記載の方法。

【請求項 39】

50

前記 P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤が、前記維持期期の間に経口投与のために配合さ

れる、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 40】

前記維持期の期間が、臨床的利益が観察される限り、または管理不能な毒性または疾患の進行が起こるまでである、請求項 35 ~ 39 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 41】

前記維持期が、疾患の進行が生じるときに終了する、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 42】

前記維持期の期間が、少なくとも 3 週間である、請求項 40 または 41 に記載の方法。

【請求項 43】

前記対象が、再発難治性 CLL に罹患している、請求項 1 ~ 42 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 44】

治療期の間に対象に

(i) 1 日量の約 800 mg の PI3 - キナーゼデルタ阻害剤であって、(S) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 1 - イル)エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグである、PI3 - キナーゼデルタ阻害剤と、

(ii) 6 週ごとに 1 回の約 900 mg のウブリツキシマブであって、初回用量のウブリツキシマブが、前記治療期が開始された後の 6 週目の 1 日目に投与される、ウブリツキシマブと、

20

(iii) 3 週ごとに 1 回の約 100 mg または 200 mg のペムブロリズマブであって、初回用量のペムブロリズマブが、前記治療期開始時に 1 日目に投与される、ペムブロリズマブ

を投与することを含む再発難治性慢性リンパ性白血病 (CLL) に罹患している対象を治療するための方法であって、

前記治療期の期間が、約 12 週間であり、かつ

前記 PI3 - キナーゼデルタ阻害剤、ウブリツキシマブ、およびペムブロリズマブが、同時に、逐次的に、または同時におよび逐次的にの両方で前記対象に投与される、方法。

30

【請求項 45】

前記対象に

(i) 1 日量の約 800 mg の PI3 - キナーゼデルタ阻害剤であって、(S) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 1 - イル)エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグである、PI3 - キナーゼデルタ阻害剤と、

(ii) 1 週間または 2 週間に 1 回の約 900 mg のウブリツキシマブであって、前記初回用量のウブリツキシマブが、前記導入期の 1 日目に投与される、ウブリツキシマブを投与することを含む、導入期を、前記治療期の前に、さらに含み、

前記導入期の期間が、約 8 週間であり、かつ

40

前記 PI3 - キナーゼデルタ阻害剤および前記ウブリツキシマブが、同時に、逐次的にまたは同時におよび逐次的にの両方で前記対象に投与される、

請求項 44 に記載の方法。

【請求項 46】

ウブリツキシマブの前記初回用量が、前記導入期の中に 2 回の分割用量に分割され、第 1 の分割用量が、最大 150 mg のウブリツキシマブを含み、かつ第 2 の分割用量が、最大 750 mg のウブリツキシマブを含み、かつ前記第 1 および第 2 の分割用量が、それぞれ、前記導入期の 1 日目および 2 日目に投与される、請求項 45 に記載の方法。

【請求項 47】

約 800 mg の PI3 - キナーゼデルタ阻害剤、またはその薬学的に許容される塩、溶

50

媒和物もしくはプロドラッグを前記対象に毎日投与することを含む、維持期を、前記治療期の後に、さらに含み、前記維持期の期間が、少なくとも3週間である、請求項44～46のいずれか一項に記載の方法。

【請求項48】

前記PI3-キナーゼ-デルタ阻害剤が、微粉化されかつ経口投与のために配合される、請求項44～47のいずれか一項に記載の方法。

【請求項49】

前記ウブリツキシマブおよび前記ペムブロリズマブが、静脈内注入のために配合される、請求項44～48のいずれか一項に記載の方法。

【請求項50】

再発難治性CLLに罹患している対象を治療するためのキットであって、

(i) 単回投与または複数回投与のウブリツキシマブと、

(ii) 単回投与または複数回投与のPI3-キナーゼ-デルタ阻害剤であって、(S)-2-(1-(4-アミノ-3-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグである、PI3-キナーゼデルタ阻害剤と、

(iii) 単回投与または複数回投与の抗PD-1抗体と、

(iv) 請求項1～49のいずれか一項に記載の方法に従って前記ウブリツキシマブ、前記PI3-キナーゼデルタ阻害剤、および前記抗PD-1抗体を使用するための説明書を含む、キット。

【請求項51】

前記抗PD-1抗体が、ペムブロリズマブである、請求項50に記載のキット。

【請求項52】

血液癌に罹患している対象を治療する方法であって、治療期において前記対象に

(i) 治療上有効量のPI3キナーゼ-デルタ阻害剤と、

(ii) 治療有効量の抗CD20抗体と、

(iii) 治療有効量の抗PD-1抗体または抗PD-L1抗体

を投与することを含む、方法。

【請求項53】

前記PI3キナーゼデルタ阻害剤が、(S)-2-(1-(4-アミノ-3-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグである、請求項52に記載の方法。

【請求項54】

前記PI3-キナーゼ-デルタ阻害剤が、p-トルエンスルホン酸(PTSA)塩の形態である、請求項53に記載の方法。

【請求項55】

前記抗CD20抗体が、ウブリツキシマブまたはウブリツキシマブと同じエピトープを結合する抗体断片である、請求項52～54のいずれか一項に記載の方法。

【請求項56】

前記抗PD-1抗体が、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、またはビジリズマブである、請求項52～55のいずれか一項に記載の方法。

【請求項57】

前記抗PD-L1抗体が、CTI-07、CTI-09、CTI-48、CTI-49、CTI-50、CTI-76、CTI-77、CTI-78、CTI-57、CTI-58、CTI-97、CTI-98、CTI-92、CTI-95、CTI-93、CTI-94、CTI-96、デュルバルマブ、BMS-936559、アテゾリズマブ、またはアベルマブである、請求項52～55のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 58】

前記血液癌が、リンパ腫、白血病、または骨髓腫である、請求項 52～57 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 59】

前記血液癌が、急性リンパ性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、小リンパ性リンパ腫（SLL）、多発性骨髄腫（MM）、非ホジキンリンパ腫（NHL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症（WM）、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）、辺縁帯リンパ腫（MZL）、ヘアリー細胞白血病（HCL）、パーキットリンパ腫（BL）、またはリヒタートランスフォーメーションである、請求項 58 に記載の方法。

10

【請求項 60】

前記血液癌が、PD-1 または PD-L1 を発現する、請求項 58 または 59 に記載の方法。

【請求項 61】

前記血液癌が、再発難治性疾患である、請求項 58～60 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 62】

前記血液癌が、再発難治性 CLL である、請求項 58～61 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 63】

血液癌に罹患している対象を治療する方法であって、治療期において前記対象に
 (i) 治療有効量の PI3-キナーゼデルタ阻害剤であって、(S)-2-(1-(4-アミノ-3-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグである、PI3-キナーゼデルタ阻害剤と、
 (ii) 治療有効量のウブリツキシマブと、
 (iii) 治療有効量の抗 PD-1 抗体または抗 PD-L1 抗体を投与することを含む、方法。

30

【請求項 64】

前記抗 PD-1 抗体が、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、またはピジリズマブである、請求項 63 に記載の方法。

【請求項 65】

前記抗 PD-L1 抗体が、CTI-07、CTI-09、CTI-48、CTI-49、CTI-50、CTI-76、CTI-77、CTI-78、CTI-57、CTI-58、CTI-97、CTI-98、CTI-92、CTI-95、CTI-93、CTI-94、CTI-96、デュルバルマブ、BMS-936559、アテゾリズマブ、またはアベルマブである、請求項 63 に記載の方法。

40

【請求項 66】

前記対象が、ヒトである、請求項 1～49 または 52～65 のいずれかに記載の方法。

【請求項 67】

前記対象に
 (i) 治療有効量の PI3-キナーゼデルタ阻害剤であって、(S)-2-(1-(4-アミノ-3-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグである、PI3-キナーゼデルタ阻害剤と、
 (ii) 治療有効量のウブリツキシマブを投与することを含む、導入期を、前記治療期の前に、さらに含む、請求項 52～66 の

50

いずれか一項に記載の方法。

【請求項 68】

前記 P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤が、p - トルエンスルホン酸 (P T S A) 塩の形態である、請求項 67 に記載の方法。

【請求項 69】

治療有効量の P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを前記対象に投与することを含む、維持期を、前記治療期の後に、さらに含む、請求項 52 ~ 68 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 70】

前記 P I 3 キナーゼ - デルタ阻害剤、前記ウブリツキシマブ、および前記抗 P D - 1 抗体または抗 P D - L 1 抗体が、同時に、逐次的に、または同時におよび逐次的にの両方で前記対象に投与される、請求項 52 ~ 69 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 71】

前記 P I 3 キナーゼ - デルタ阻害剤が、T G R - 1 2 0 2 (ウムブラリシプトシル酸塩) である、請求項 1 ~ 49 または 52 ~ 70 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 72】

前記抗 P D - L 1 抗体が、C T I - 48 である、請求項 52 ~ 55、57 ~ 63、または 65 ~ 71 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 73】

血液癌に罹患している対象を治療するためのキットであって、
 (i) 単回投与または複数回投与のウブリツキシマブと、
 (i i) 単回投与または複数回投与の P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤であって、(S) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグである、P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤と、
 (i i i) 単回投与または複数回投与の抗 P D - 1 抗体または抗 P D - L 1 抗体と、
 (i v) 請求項 52 ~ 71 のいずれか一項に記載の方法に従って、前記ウブリツキシマブ、前記 P I 3 キナーゼ - デルタ阻害剤、および前記抗 P D - 1 抗体または抗 P D - L 1 抗体を使用するための説明書
 を含む、キット。

20

30

【請求項 74】

前記抗 P D - 1 抗体が、ベムプロリズマブである、請求項 73 に記載のキット。

【請求項 75】

前記抗 P D - 1 抗体が、アテゾリズマブである、請求項 73 に記載のキット。

【請求項 76】

前記 P I 3 キナーゼ - デルタ阻害剤が、p - トルエンスルホン酸 (P T S A) 塩の形態である、請求項 73 ~ 75 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 77】

前記 P I 3 キナーゼ - デルタ阻害剤が、T G R - 1 2 0 2 (ウムブラリシプトシル酸塩) である、請求項 50 ~ 51 または 73 ~ 76 のいずれか一項に記載のキット。

40

【請求項 78】

治療期において前記対象に

(i) 治療有効量の前記 P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤であって、(S) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグである、P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤と、
 (i i) 治療有効量のウブリツキシマブと、
 (i i i) 治療有効量の抗 P D - 1 抗体

50

を投与することを含む慢性リンパ性白血病（CLL）に罹患している対象を治療するための方法において使用するためのPI3-キナーゼ-デルタ阻害剤および／またはウブリツキシマブ。

【請求項79】

前記抗PD-1抗体が、ペムブロリズマブである、請求項78に記載の使用のためのPI3-キナーゼ-デルタ阻害剤および／またはウブリツキシマブ。

【請求項80】

前記PI3-キナーゼ-デルタ阻害剤が、p-トルエンスルホン酸（PTSA）塩の形態である、請求項78または79に記載の使用のためのPI3-キナーゼ-デルタ阻害剤および／またはウブリツキシマブ。

10

【請求項81】

前記PI3-キナーゼ-デルタ阻害剤、前記ウブリツキシマブ、および前記ペムブロリズマブが、同時に、逐次的に、または同時におよび逐次的にの両方で前記対象に投与される、請求項79または80に記載の使用のためのPI3-キナーゼ-デルタ阻害剤および／またはウブリツキシマブ。

【請求項82】

前記PI3-キナーゼ-デルタ阻害剤が、約200～約1200mg、約400～約1000mg、約400～約800mg、約600mg、約700mg、約800mg、約900mg、約1000mg、または約1200mgの用量で毎日投与される、請求項78、79、80、または81のいずれか一項に記載の使用のためのPI3-キナーゼ-デルタ阻害剤および／またはウブリツキシマブ。

20

【請求項83】

前記PI3-キナーゼ-デルタ阻害剤が、約800mgの用量で毎日投与される、請求項82に記載の使用のためのPI3-キナーゼ-デルタ阻害剤および／またはウブリツキシマブ。

【請求項84】

前記PI3-キナーゼ-デルタ阻害剤が、微粉化される、請求項78～83に記載の使用のためのPI3-キナーゼ-デルタ阻害剤および／またはウブリツキシマブ。

【請求項85】

前記PI3-キナーゼ-デルタ阻害剤が、経口投与のために配合される、請求項84に記載の使用のためのPI3-キナーゼ-デルタ阻害剤および／またはウブリツキシマブ。

30

【請求項86】

ウブリツキシマブが、約450～約1200mg、約450～約1000mg、約500～約1200mg、約500～約1000mg、約500～約900mg、約600～約1200mg、約600～約1000mg、約600～約900mg、約500mg、約600mg、約700mg、約750mg、約800mg、約900mg、約1000mg、約1100mg、または約1200mgの用量で、約4～7週に1回、約5～7週に約1回、約5～6週に約1回、約1週ごとに1回、約2週ごとに1回、約3週ごとに1回、約4週ごとに1回、約5週ごとに1回、約6週ごとに1回、または約7週ごとに1回治療期に投与される、請求項78～85のいずれか一項に記載の使用のためのPI3-キナーゼ-デルタ阻害剤および／またはウブリツキシマブ。

40

【請求項87】

ウブリツキシマブが、約900mgの用量で約6週ごとに1回投与される、請求項86に記載の使用のためのPI3-キナーゼ-デルタ阻害剤および／またはウブリツキシマブ。

【請求項88】

初回用量のウブリツキシマブが、前記治療期が開始された後第6週の1日目に投与される、請求項86または87に記載の使用のためのPI3-キナーゼ-デルタ阻害剤および／またはウブリツキシマブ。

【請求項89】

50

前記ウブリツキシマブが、静脈内注入のために配合される、請求項 78～88 のいずれか一項に記載の使用のための P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

【請求項 90】

ペムブロリズマブが、約 2～4 週ごとに 1 回、または約 3～4 週ごとに 1 回、または約 3 週ごとに 1 回約 100～約 300 mg、約 100～約 200 mg、約 100 mg、150 mg、約 200 mg、または約 250 mg の用量で投与される、請求項 78～89 のいずれか一項に記載の使用のための P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

【請求項 91】

ペムブロリズマブが、約 100 mg または 200 mg の用量で約 3 週ごとに 1 回投与される、請求項 90 に記載の使用のための P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

【請求項 92】

初回用量のペムブロリズマブが、約 100 mg の用量で投与される、請求項 90 または 91 に記載の使用のための P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

【請求項 93】

前記ペムブロリズマブが、静脈内注入のために配合される、請求項 78～92 のいずれか一項に記載の使用のための P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

【請求項 94】

前記治療期の期間が、最長約 15 週間、最長約 14 週間、最長約 13 週間、または最長約 12 週間である、請求項 78～93 のいずれか一項に記載の使用のための P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

【請求項 95】

前記治療期の期間が、約 12 週間である、請求項 94 に記載の使用のための P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

【請求項 96】

前記対象に

(i) 治療有効量の前記 P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤であって、(S) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグである、P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤と、

(i i) 治療有効量のウブリツキシマブ

を投与することを含む、導入期を、前記治療期の前に、さらに含む、請求項 78～95 のいずれか一項に記載の使用のための P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

【請求項 97】

前記 P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤が、p - トルエンスルホン酸 (P T S A) 塩の形態である、請求項 96 に記載の使用のための P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

【請求項 98】

前記 P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / または前記ウブリツキシマブが、前記導入期の間に同時に、逐次的に、または同時におよび逐次的にの両方で前記対象に投与される、請求項 96 または 97 に記載の使用のための P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

【請求項 99】

前記 P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤が、前記導入期の間に約 200～約 1200 mg

10

20

30

40

50

、約 400 ～ 約 1000 mg、約 400 ～ 約 800 mg、約 600 mg、約 700 mg、約 800 mg、約 900 mg、約 1000 mg、または約 1200 mg の用量で毎日投与される、請求項 96 ～ 98 のいずれか一項に記載の使用のための P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

【請求項 100】

前記 P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤が、前記導入期の際に約 800 mg の用量で毎日投与される、請求項 99 に記載の使用のための P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

【請求項 101】

前記 P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤が、微粉化される、請求項 96 ～ 100 のいずれか一項に記載の使用のための P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

10

【請求項 102】

前記 P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤が、前記導入期の際に経口投与のために配合される、請求項 101 に記載の使用のための P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

【請求項 103】

ウブリツキシマブが、前記導入期の際に約 450 ～ 約 1200 mg、約 450 ～ 約 1000 mg、約 600 ～ 約 1200 mg、約 600 ～ 約 1000 mg、約 600 ～ 約 900 mg、約 600 mg、約 700 mg、約 800 mg、または約 900 mg の用量で約 1 ～ 3 週ごとに 1 回、約 1 ～ 2 週ごとに 1 回、約 1 週ごとに 1 回、または約 2 週ごとに 1 回投与される、請求項 96 ～ 102 のいずれか一項に記載の使用のための P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

20

【請求項 104】

ウブリツキシマブが、前記導入期の際に約 1 週または 2 週ごとに 1 回約 900 mg の用量で投与される、請求項 103 に記載の使用のための P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

【請求項 105】

ウブリツキシマブが、前記導入期の際に静脈内注入のために配合される、請求項 96 ～ 104 のいずれか一項に記載の使用のための P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

30

【請求項 106】

前記初回用量のウブリツキシマブが、前記導入期の 1 日目に投与される、請求項 96 ～ 105 のいずれか一項に記載の使用のための P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

【請求項 107】

前記初回用量のウブリツキシマブが、前記導入期の際に、2 または 3 回の分割用量に分割されて前記導入期の際に 2 連続または 3 連続日で投与される、または 2 回の分割用量に分割されて 2 連続日で投与される、請求項 106 に記載の使用のための P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

40

【請求項 108】

前記第 1 の分割用量のウブリツキシマブが、最大 150 mg のウブリツキシマブを含む、請求項 107 に記載の使用のための P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

【請求項 109】

前記第 2 の分割用量のウブリツキシマブが、最大 750 mg のウブリツキシマブを含む、請求項 107 または 106 に記載の使用のための P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

【請求項 110】

前記導入期の期間が、最長約 12 週間、最長約 11 週間、最長約 10 週間、最長約 9 週

50

間、または最長約 8 週間である、請求項 9 6 ~ 1 0 9 のいずれか一項に記載の使用のための P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

【請求項 1 1 1】

前記導入期の期間が、約 8 週間である、請求項 1 1 0 に記載の使用のための P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

【請求項 1 1 2】

治療有効量の前記 P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを前記対象に投与することを含む、維持期を、前記治療期の後に、さらに含む、請求項 7 8 ~ 1 1 1 のいずれか一項に記載の使用のための P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

10

【請求項 1 1 3】

前記 P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤が、前記維持期の間に約 2 0 0 ~ 約 1 2 0 0 m g、約 4 0 0 ~ 約 1 0 0 0 m g、約 4 0 0 ~ 約 8 0 0 m g、約 6 0 0 m g、約 7 0 0 m g、約 8 0 0 m g、約 9 0 0 m g、約 1 0 0 0 m g、または約 1 2 0 0 m g の用量で毎日投与される、請求項 1 1 2 に記載の使用のための P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

【請求項 1 1 4】

前記 P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤が、前記維持期の間に約 8 0 0 m g の用量で毎日投与される、請求項 1 1 3 に記載の使用のための P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

20

【請求項 1 1 5】

前記 P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤が、微粉化される、請求項 1 1 3 ~ 1 1 4 に記載の使用のための P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

【請求項 1 1 6】

前記 P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤が、前記維持期の間経口投与のために配合される、請求項 1 1 5 に記載の使用のための P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

【請求項 1 1 7】

前記維持期の期間が、臨床上利益が観察される限り、または管理不能な毒性または疾患の進行が生じるまでである、請求項 1 1 2 ~ 1 2 0 のいずれか一項に記載の使用のための P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

30

【請求項 1 1 8】

前記維持期が、疾患の進行が生じるときに終了する、請求項 1 1 7 に記載の使用のための P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

【請求項 1 1 9】

前記維持期の期間が、少なくとも 3 週間である、請求項 1 1 7 または 1 1 8 に記載の使用のための P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

【請求項 1 2 0】

前記対象が、再発難治性 C L L に罹患している、請求項 7 8 ~ 1 1 9 のいずれか一項に記載の使用のための P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

40

【請求項 1 2 1】

治療期の間に前記対象に

(i) 1 日量の約 8 0 0 m g の P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤であって、(S) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロボキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグである、P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤と、

(i i) 6 週ごとに 1 回の約 9 0 0 m g のウブリツキシマブであって、初回用量のウブリツキシマブが、前記治療期が開始された後の 6 週目の 1 日目に投与される、ウブリツキシマブと、

50

(i i i) 3 週ごとに 1 回の約 1 0 0 m g または 2 0 0 m g のペムブロリズマブであって、初回用量のペムブロリズマブが、前記治療期開始時に 1 日目に投与される、ペムブロリズマブ

を投与することを含む再発難治性慢性リンパ性白血病 (C L L) に罹患している対象を治療するための方法において使用するための P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブであって、

前記治療期の期間が、約 1 2 週間であり、かつ

前記 P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤、前記ウブリツキシマブ、および前記ペムブロリズマブが、同時に、逐次的に、または同時におよび逐次的にの両方で前記対象に投与される、P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

10

【請求項 1 2 2】

前記対象に

(i) 1 日量の約 8 0 0 m g の P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤であって、(S) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグである、P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤と、

(i i) 1 週間または 2 週間に 1 回の約 9 0 0 m g のウブリツキシマブであって、初回用量のウブリツキシマブが、前記導入期の 1 日目に投与される、ウブリツキシマブを投与することを含む、導入期を、前記治療期の前に、さらに含み、

20

前記導入期の期間が、約 8 週間であり、かつ

前記 P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤および前記ウブリツキシマブが、同時に、逐次的に、または同時におよび逐次的にの両方で前記対象に投与される、

請求項 1 2 1 記載の使用のための P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

【請求項 1 2 3】

前記初回用量のウブリツキシマブが、前記導入期の間に 2 回の分割投与に分割され、第 1 の分割用量が、最大 1 5 0 m g のウブリツキシマブを含み、かつ第 2 の分割用量が、最大 7 5 0 m g のウブリツキシマブを含み、かつ前記第 1 および第 2 の分割用量が、それぞれ、前記導入期の 1 日目および 2 日目に投与される、請求項 1 2 2 に記載の使用のための P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

30

【請求項 1 2 4】

約 8 0 0 m g の前記 P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを前記対象に毎日投与することを含む、維持期を、前記治療期の後に、さらに含み、前記維持期の期間が、少なくとも 3 週間である、請求項 1 2 1 ~ 1 2 3 のいずれか一項に記載の使用のための P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

【請求項 1 2 5】

前記 P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤が、微粉化されかつ経口投与のために配合される、請求項 1 2 1 ~ 1 2 4 のいずれか一項に記載の使用のための P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

40

【請求項 1 2 6】

前記ウブリツキシマブおよび前記ペムブロリズマブが、静脈内注入のために配合される、請求項 1 2 1 ~ 1 2 5 のいずれか一項に記載の使用のための P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

【請求項 1 2 7】

治療期の間に前記対象に

(i) 治療上有効量の P I 3 キナーゼ - デルタ阻害剤と、

(i i) 治療有効量の抗 C D 2 0 抗体と、

(i i i) 治療有効量の抗 P D - 1 抗体または抗 P D - L 1 抗体

50

を投与することを含む、血液癌に罹患している対象を治療する方法において使用するための P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

【請求項 1 2 8】

前記 P I 3 キナーゼ - デルタ阻害剤が、(S) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロボキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグである、請求項 1 2 7 に記載の使用のための P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

【請求項 1 2 9】

前記 P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤が、p - トルエンスルホン酸 (P T S A) 塩の形態である、請求項 1 2 8 に記載の使用のための P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

【請求項 1 3 0】

前記抗 C D 2 0 抗体が、ウブリツキシマブまたはウブリツキシマブと同じエピトープを結合する抗体断片である、請求項 1 2 7 ~ 1 2 9 のいずれか一項に記載の使用のための P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

【請求項 1 3 1】

前記抗 P D - 1 抗体が、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、またはビジリズマブである、請求項 1 2 7 ~ 1 3 0 のいずれか一項に記載の使用のための P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

【請求項 1 3 2】

前記抗 P D - L 1 抗体が、C T I - 0 7、C T I - 0 9、C T I - 4 8、C T I - 4 9、C T I - 5 0、C T I - 7 6、C T I - 7 7、C T I - 7 8、C T I - 5 7、C T I - 5 8、C T I - 9 7、C T I - 9 8、C T I - 9 2、C T I - 9 5、C T I - 9 3、C T I - 9 4、C T I - 9 6、デュルバルマブ、B M S - 9 3 6 5 5 9、アテゾリズマブ、またはアベルマブである、請求項 1 2 7 ~ 1 3 0 のいずれか一項に記載の使用のための P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

【請求項 1 3 3】

前記血液癌が、リンパ腫、白血病、または骨髄腫である、請求項 1 2 7 ~ 1 3 2 のいずれか一項に記載の使用のための P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

【請求項 1 3 4】

前記血液癌が、急性リンパ性白血病 (A L L)、急性骨髄性白血病 (A M L)、慢性リンパ性白血病 (C L L)、小リンパ性リンパ腫 (S L L)、多発性骨髄腫 (M M)、非ホジキンリンパ腫 (N H L)、マンツル細胞リンパ腫 (M C L)、濾胞性リンパ腫 (F L)、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症 (W M)、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (D L B C L)、辺縁帯リンパ腫 (M Z L)、ヘアリー細胞白血病 (H C L)、バーキットリンパ腫 (B L)、またはリヒタートランスフォーメーションである、請求項 1 3 3 に記載の使用のための P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

【請求項 1 3 5】

前記血液癌が、P D - 1 または P D - L 1 を発現する、請求項 1 3 3 または 1 3 4 に記載の使用のための P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

【請求項 1 3 6】

前記血液癌が、再発難治性疾患である、請求項 1 3 3 ~ 1 3 5 のいずれか一項に記載の使用のための P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

【請求項 1 3 7】

前記血液癌が、再発難治性 C L L である、請求項 1 3 3 ~ 1 3 6 のいずれか一項に記載の使用のための P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

10

20

30

40

50

【請求項 138】

治療期において前記対象に

(i) 治療有効量の P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤であって、(S) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 1 - イル)エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグである、P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤と、

(ii) 治療有効量のウブリツキシマブと、

(iii) 治療有効量の抗 P D - 1 抗体または抗 P D - L 1 抗体を投与することを含む、血液癌に罹患している対象を治療する方法。

10

【請求項 139】

前記抗 P D - 1 抗体が、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、またはビジリズマブである、請求項 138 に記載の使用のための P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

【請求項 140】

前記抗 P D - L 1 抗体が、C T I - 07、C T I - 09、C T I - 48、C T I - 49、C T I - 50、C T I - 76、C T I - 77、C T I - 78、C T I - 57、C T I - 58、C T I - 97、C T I - 98、C T I - 92、C T I - 95、C T I - 93、C T I - 94、C T I - 96、デュルバルマブ、B M S - 936559、アテゾリズマブ、またはアベルマブである、請求項 138 に記載の使用のための P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

20

【請求項 141】

前記対象が、ヒトである、請求項 78 ~ 140 のいずれかに記載の使用のための P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

【請求項 142】

前記対象に

(i) 治療有効量の P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤であって、(S) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 1 - イル)エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグである、P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤と、

30

(ii) 治療有効量のウブリツキシマブ

を投与することを含む、導入期を、前記治療期の前に、さらに含む、請求項 127 ~ 141 のいずれかに記載の使用のための P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

【請求項 143】

前記 P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤が、p - トルエンスルホン酸 (P T S A) 塩の形態である、請求項 142 に記載の使用のための P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

【請求項 144】

前記対象に治療有効量の前記 P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを投与することを含む、維持期を、前記治療期の後に、さらに含む、請求項 127 ~ 143 のいずれか一項に記載の使用のための P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

40

【請求項 145】

前記 P I 3 キナーゼ - デルタ阻害剤、前記ウブリツキシマブ、および前記抗 P D - 1 抗体または抗 P D - L 1 抗体が、同時に、逐次的に、または同時におよび逐次的にの両方で前記対象に投与される、請求項 127 ~ 144 のいずれか一項に記載の使用のための P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

【請求項 146】

50

前記 P I 3 キナーゼ - デルタ阻害剤が、T G R - 1 2 0 2 (ウムブラリシプトシル酸塩) である、請求項 7 8 ~ 1 4 5 のいずれか一項に記載の使用のための P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

【請求項 1 4 7】

前記抗 P D - L 1 抗体が、C T I - 4 8 である、請求項 1 2 7 ~ 1 3 0、1 3 2 ~ 1 3 8、または 1 4 0 ~ 1 4 6 のいずれか一項に記載の使用のための P I 3 - キナーゼ - デルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブ。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、一般に、癌治療の分野に関する。より具体的には、本発明は、それを必要とする対象に治療有効量の (i) P I 3 キナーゼ (P I 3 K) - デルタ (例えば、T G R - 1 2 0 2) のうちの少なくとも 1 つの阻害剤、(i i) 少なくとも 1 つの抗 C D 2 0 抗体 (例えば、ウブリツキシマブ)、および (i i i) 少なくとも 1 つの抗 P D 1 抗体 (例えば、ペムブロリズマブ) または抗 P D - L 1 抗体 (例えば、アテゾリズマブ) を投与することにより、血液癌を治療するまたは血液癌の進行を遅らせるための方法およびキットに関する。

【背景技術】

20

【0 0 0 2】

1 世紀以上の科学的小および臨床的研究にもかかわらず、癌の治療は依然として医学的課題である。癌治療は、主に手術、放射線療法、および / または細胞傷害性化学療法の組み合わせに依存していた。しかし、ここ 1 0 年間で、標的癌治療法は腫瘍学分野で新たな時代を切り開いてきた。標的化癌療法は、腫瘍の増殖および進行に必要な特定の分子を妨害するように設計された薬物であり、それらは、モノクローナル抗体 (m A b) または小分子に大別される。標的療法のいくつかの例としては、C D 2 0 (例えば、リンパ腫を治療するためのリツキシマブ / リツキサン (登録商標))、C D 5 2 (例えば、アレムツズマブ / キャンパス (登録商標))、V E G F (例えば、ベバシズマブ / アバスチン (登録商標))、H E R 2 (例えば、H e r 2 + 乳癌および胃癌を治療するためのトラスツズマブ / ハーセプチン (登録商標))、E G F R (例えば、結腸直腸癌を治療するためのセツキシマブ / アービタックス (登録商標))、C T L A - 4 (例えば、黒色腫を治療するためのイピリムマブ / ヤーボイ (登録商標))、ならびに P D - 1 (例えば、扁平上皮癌および非扁平上皮非小細胞肺癌 (N S C L C) を治療するためのニボルマブ / オブジーボ (登録商標))、ならびに N S C L C を治療するためのペンブロリズマブ / キイトルダ (登録商標)) に対するモノクローナル抗体が挙げられる。小分子療法は、癌細胞の調節不全経路、例えば R A S、R A F、P I 3 K、M E K、J A K、S T A T、および B T K を標的とする。

30

【0 0 0 3】

有効な血液癌治療が存在するが、次善の応答、再発難治性疾患、および / または 1 つ以上の治療剤に対する抵抗性は依然として課題である。さらに、より高いリスクの細胞遺伝学的異常を有する患者は、承認された治療に対する最善でない応答、ならびにより短い応答期間および無増悪生存期間を依然として示す。したがって、血液悪性腫瘍の治療のための、より効果的であり、安全かつ耐久性のある標的併用療法が必要とされている。

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0 0 0 4】

本開示は、血液悪性腫瘍患者のための革新的な併用治療および治療レジメンを提供する。

【0 0 0 5】

50

一態様では、本開示は、治療期において対象に (i) 治療有効量の P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤であって、(S) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグである、P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤と、(i i) 治療有効量のウブリツキシマブ、および (i i i) 治療有効量の抗 P D - 1 抗体を対象に投与することを含む、慢性リンパ性白血病 (C L L) に罹患している対象を治療するための方法を提供する。

【 0 0 0 6 】

一態様では、本開示は、治療期において対象に、(i) 治療有効量の P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤であって、(S) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグである、P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤、(i i) 治療有効量のウブリツキシマブ、および (i i i) 治療有効量の抗 P D - 1 抗体を投与することを含む、慢性リンパ性白血病 (C L L) に罹患している対象を治療するための方法において使用するための P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブを提供する。

10

【 0 0 0 7 】

いくつかの実施形態では、抗 P D - 1 抗体はペムブロリズマブである。

20

【 0 0 0 8 】

いくつかの実施形態では、P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤は、p - トルエンスルホン酸 (P T S A) 塩の形態である。いくつかの実施形態では、P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤は、T G R - 1 2 0 2 (ウムブラリシプトシル酸塩) である。

【 0 0 0 9 】

いくつかの実施形態では、P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤、ウブリツキシマブ、およびペムブロリズマブは、同時に、逐次的に、または同時におよび逐次的にの両方で対象に投与される。

【 0 0 1 0 】

いくつかの実施形態では、P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤は、約 2 0 0 ~ 約 1 2 0 0 m g、約 4 0 0 ~ 約 1 0 0 0 m g、約 4 0 0 ~ 約 8 0 0 m g、約 6 0 0 m g、約 7 0 0 m g、約 8 0 0 m g、約 9 0 0 m g、約 1 0 0 0 m g、または約 1 2 0 0 m g の用量で毎日投与される。

30

【 0 0 1 1 】

いくつかの実施形態では、P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤は、約 8 0 0 m g の投与量で毎日投与される。いくつかの実施形態では、P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤は、微粉化される。いくつかの実施形態では、P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤は、経口投与のために配合される。

【 0 0 1 2 】

いくつかの実施形態では、ウブリツキシマブは、約 4 ~ 7 週に 1 回、約 5 ~ 7 週に約 1 回、約 5 ~ 6 週に約 1 回、約 1 週ごとに 1 回、約 2 週ごとに 1 回、約 3 週ごとに 1 回、約 4 週ごとに 1 回、約 5 週ごとに 1 回、約 6 週ごとに 1 回、または約 7 週ごとに 1 回約 4 5 0 ~ 約 1 2 0 0 m g、約 4 5 0 ~ 約 1 0 0 0 m g、約 5 0 0 ~ 約 1 2 0 0 m g、約 5 0 0 ~ 約 1 0 0 0 m g、約 5 0 0 ~ 約 9 0 0 m g、約 6 0 0 ~ 約 1 2 0 0 m g、約 6 0 0 ~ 約 1 0 0 0 m g、約 6 0 0 ~ 約 9 0 0 m g、約 5 0 0 m g、約 6 0 0 m g、約 7 0 0 m g、約 7 5 0 m g、約 8 0 0 m g、約 9 0 0 m g、約 1 0 0 0 m g、約 1 1 0 0 m g、または約 1 2 0 0 m g の用量で治療期に投与される。

40

【 0 0 1 3 】

いくつかの実施形態では、ウブリツキシマブは、約 6 週ごとに 1 回、約 9 0 0 m g の用量で投与される。

50

【 0 0 1 4 】

いくつかの実施形態では、初回用量のウブリツキシマブは、治療期が開始された後 6 週目の 1 日目に投与される。いくつかの実施形態では、ウブリツキシマブは静脈内注入のために配合される。

【 0 0 1 5 】

いくつかの実施形態では、ペムブロリズマブは、約 2 ~ 4 週間に 1 回、または約 3 ~ 4 週ごとに 1 回、または約 3 週ごとに 1 回約 1 0 0 ~ 約 3 0 0 m g、約 1 0 0 ~ 約 2 0 0 m g、約 1 0 0 m g、約 1 5 0 m g、約 2 0 0 m g、または約 2 5 0 m g の用量で投与される。いくつかの実施形態では、ペムブロリズマブは、約 3 週ごとに 1 回、約 1 0 0 m g または 2 0 0 m g の用量で投与される。いくつかの実施形態では、ペムブロリズマブの初回用量は、約 1 0 0 m g の用量で投与される。いくつかの実施形態では、ペムブロリズマブは静脈内注入のために配合される。

10

【 0 0 1 6 】

いくつかの実施形態では、治療期の期間は、最長約 1 5 週間、最長約 1 4 週間、最長約 1 3 週間、または最長約 1 2 週間である。いくつかの実施形態では、治療期の期間は、約 1 2 週間である。

【 0 0 1 7 】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、治療期の前に、対象に、(i) 治療有効量の P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤であって、(S) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロボキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグである、P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤と、(i i) 治療有効量のウブリツキシマブとを投与することを含む、導入期をさらに含む。いくつかの実施形態では、P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤は、p - トルエンスルホン酸 (P T S A) 塩の形態である。いくつかの実施形態では、P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤は、T G R - 1 2 0 2 (ウムブラリシプトシル酸塩) である。

20

【 0 0 1 8 】

いくつかの実施形態では、P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤およびウブリツキシマブは、同時に、逐次的に、または同時におよび逐次的にの両方で、導入期の間、対象に投与される。

30

【 0 0 1 9 】

いくつかの実施形態では、P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤は、導入期の間、約 2 0 0 ~ 約 1 2 0 0 m g、約 4 0 0 ~ 約 1 0 0 0 m g、約 4 0 0 ~ 約 8 0 0 m g、約 6 0 0 m g、約 7 0 0 m g、約 8 0 0 m g、約 9 0 0 m g、約 1 0 0 0 m g、または約 1 2 0 0 m g の用量で毎日投与される。いくつかの実施形態では、P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤は、導入期の間、約 8 0 0 m g の用量で毎日投与される。いくつかの実施形態では、P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤は微粉化される。いくつかの実施形態では、P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤は、導入期の間、経口投与のために配合される。

40

【 0 0 2 0 】

いくつかの実施形態では、ウブリツキシマブは、導入期の間、約 1 ~ 3 週ごとに 1 回、約 1 ~ 2 週ごとに 1 回、約 1 週ごとに 1 回、または約 2 週ごとに 1 回約 4 5 0 ~ 約 1 2 0 0 m g、約 4 5 0 ~ 約 1 0 0 0 m g、約 6 0 0 ~ 約 1 2 0 0 m g、約 6 0 0 ~ 約 1 0 0 0 m g、約 6 0 0 ~ 約 9 0 0 m g、約 6 0 0 m g、約 7 0 0 m g、約 8 0 0 m g、または約 9 0 0 m g の用量で投与される。いくつかの実施形態では、ウブリツキシマブは、導入期の間、約 1 週ごとまたは 2 週ごとに 1 回、約 9 0 0 m g の用量で投与される。いくつかの実施形態では、ウブリツキシマブは、導入期の間、静脈内注入のために配合される。

【 0 0 2 1 】

いくつかの実施形態では、初回用量のウブリツキシマブは、導入期の 1 日目に投与される。いくつかの実施形態では、導入期の間に、初回用量のウブリツキシマブは、導入期の

50

間に2もしくは3連続日に投与される2回もしくは3回の分割投与に分割されるか、または2連続日に投与されるように、2回の分割投与に分割される。

【0022】

いくつかの実施形態では、ウブリツキシマブの第1の分割用量は、最大150mgのウブリツキシマブを含む。いくつかの実施形態では、第2の分割用量のウブリツキシマブは、最大750mgのウブリツキシマブを含む。

【0023】

いくつかの実施形態では、導入期の期間は、最長約12週間、最長約11週間、最長約10週間、最長約9週間、または最長約8週間である。いくつかの実施形態では、導入期の期間は、約8週間である。

10

【0024】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、治療期の後に、維持期をさらに含み、それは対象に、治療有効量のP13-キナーゼデルタ阻害剤、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを投与することを含む。いくつかの実施形態では、PI3-キナーゼデルタ阻害剤は、維持期の間、約200～約1200mg、約400～約1000mg、約400～約800mg、約600mg、約700mg、約800mg、約900mg、約1000mg、または約1200mgの用量で毎日投与される。いくつかの実施形態では、PI3-キナーゼデルタ阻害剤は、維持期の間、約800mgの用量で毎日投与される。いくつかの実施形態では、PI3-キナーゼデルタ阻害剤は微粉化される。いくつかの実施形態では、PI3-キナーゼデルタ阻害剤は、維持期の間、経口投与のために配合される。

20

【0025】

いくつかの実施形態では、維持期の期間は、臨床的利益が観察される限りであり、または管理不能な毒性または疾患の進行が起こるまでである。いくつかの実施形態では、維持期は、疾患の進行が生じるときに終了する。いくつかの実施形態では、維持期の期間は、少なくとも3週間である。

【0026】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法で治療される対象は、再発難治性CLLに罹患している。

【0027】

一態様では、本開示は、治療期に対象に、(i)1日量約800mgのPI3-キナーゼデルタ阻害剤であって、(S)-2-(1-(4-アミノ-3-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグである、PI3-キナーゼデルタ阻害剤と、(ii)6週ごとに1回の約900mgのウブリツキシマブであって、初回用量のウブリツキシマブが治療期が開始された後の6週目の1日目に投与されるウブリツキシマブと、(iii)3週ごとに1回の約100mgまたは200mgのペムブロリズマブであって、初回用量のペムブロリズマブが治療期開始時の1日目に投与される、ペムブロリズマブ、を投与することを含み、治療期間の期間は約12週間であり、PI3-キナーゼデルタ阻害剤、ウブリツキシマブ、およびペムブロリズマブは、同時に、逐次的に、または同時におよび逐次的にの両方で対象に投与される、再発難治性慢性リンパ性白血病(CLL)に罹患している対象を治療するための方法を提供する。

30

40

【0028】

一態様では、本開示は、治療期に対象に、(i)1日量約800mgのPI3-キナーゼデルタ阻害剤であって、(S)-2-(1-(4-アミノ-3-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグである、PI3-キナーゼデルタ阻害剤と、(ii)6週ごとに1回の約900mgのウブリツキシマブであっ

50

て、初回用量のウブリツキシマブが、治療期が開始された後の6週目の1日目に投与される、ウブリツキシマブと、(i i i) 3週ごとに1回の約100mgまたは200mgのペムブロリズマブであって、初回用量のペムブロリズマブが、治療期開始時の第1日目に投与されるペムブロリズマブとを含み、治療期の期間は約12週間であり、P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤、ウブリツキシマブ、およびペムブロリズマブは、同時に、逐次的に、または同時におよび逐次的にの両方で対象に投与される、再発難治性慢性リンパ性白血病(C L L)に罹患している対象を治療するための方法において使用するためのP I 3 - キナーゼデルタ阻害剤および/またはウブリツキシマブを提供する。

【0029】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、治療期の前に、対象に、(i) 1日量約800mgのP I 3 - キナーゼデルタ阻害剤であって、(S) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 1 - イル)エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4H - クロメン - 4 - オン、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグである、P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤と、(i i) 1週または2週ごとに1回の約900mgのウブリツキシマブであって、初回用量のウブリツキシマブが、導入期の期間の1日目に投与される、ウブリツキシマブ、を投与することを含む、導入期をさらに含み、導入期の期間は約8週間であり、P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤およびウブリツキシマブは、同時に、逐次的に、または同時におよび逐次的にの両方で対象に投与される。

【0030】

いくつかの実施形態では、ウブリツキシマブの初回用量は、導入期の間に2回の分割用量に分割され、第1の分割用量は最大150mgのウブリツキシマブを含み、第2の分割用量は最大750mgのウブリツキシマブを含み、第1および第2の分割用量は、それぞれ導入期の1日目および2日目に投与される。

【0031】

いくつかの実施形態では、本発明の方法は、治療期の後に、約800mgのP I 3 - キナーゼデルタ阻害剤、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを対象に毎日投与することを含む、維持期をさらに含み、維持期の期間は少なくとも3週間である。いくつかの実施形態では、P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤は微粉化され、経口投与のために配合される。いくつかの実施形態では、ウブリツキシマブおよびペムブロリズマブは、静脈内注入のために配合される。

【0032】

一態様では、本開示は、再発難治性C L Lに罹患している対象を治療するためのキットを提供し、キットは以下のものを含む：(i) 単回投与または複数回投与のウブリツキシマブ、(i i) 単回投与または複数回投与のP I 3 - キナーゼデルタ阻害剤であって、(S) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 1 - イル)エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4H - クロメン - 4 - オン、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグである、P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤、(i i i) 単回投与または複数回投与の抗P D - 1抗体、および(i v) 本明細書に記載の方法に従って、ウブリツキシマブ、P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤、および抗P D - 1抗体を使用するための説明書。いくつかの実施形態では、抗P D - 1抗体はペムブロリズマブである。

【0033】

一態様では、本開示は、治療期において対象に、(i) 治療有効量のP I 3 キナーゼ - デルタ阻害剤、(i i) 治療有効量の抗C D 20抗体、および(i i i) 治療有効量の抗P D - 1抗体または抗P D - L 1抗体を投与することを含む、血液癌に罹患している対象を治療する方法を提供する。

【0034】

一態様では、本開示は、治療期において対象に、(i) 治療有効量のP I 3 キナーゼ -

デルタ阻害剤、(i i) 治療有効量の抗 C D 2 0 抗体、および (i i i) 治療有効量の抗 P D - 1 抗体または抗 P D - L 1 抗体を投与することを含む、P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤および / またはウブリツキシマブを提供する。

【 0 0 3 5 】

いくつかの実施形態では、P I 3 キナーゼデルタ阻害剤は、(S) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグである。いくつかの実施形態では、P I 3 キナーゼデルタ阻害剤は、p - トルエンスルホン酸 (P T S A) 塩の形態である。いくつかの実施形態では、P I 3 キナーゼデルタ阻害剤は、T G R - 1 2 0 2 (ウムブラリシプトシル酸塩) である。

10

【 0 0 3 6 】

いくつかの実施形態では、抗 C D 2 0 抗体は、ウブリツキシマブであるか、またはウブリツキシマブと同じエピトープを結合する抗体断片である。

【 0 0 3 7 】

いくつかの実施形態では、抗 P D - 1 抗体は、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、またはピジリズマブである。

【 0 0 3 8 】

いくつかの実施形態では、抗 P D - L 1 抗体は、C T I - 0 7、C T I - 0 9、C T I - 4 8、C T I - 4 9、C T I - 5 0、C T I - 7 6、C T I - 7 7、C T I - 7 8、C T I - 5 7、C T I - 5 8、C T I - 9 7、C T I - 9 8、C T I - 9 2、C T I - 9 5、C T I - 9 3、C T I - 9 4、C T I - 9 6、デュルバルマブ、B M S - 9 3 6 5 5 9、アテゾリズマブ、またはアベルマブである。

20

【 0 0 3 9 】

いくつかの実施形態では、抗 P D - L 1 抗体は、C T I - 4 8 である。

【 0 0 4 0 】

いくつかの実施形態では、血液癌はリンパ腫、白血病、または骨髓腫である。

【 0 0 4 1 】

いくつかの実施形態では、血液癌は、急性リンパ性白血病 (A L L)、急性骨髄性白血病 (A M L)、慢性リンパ性白血病 (C L L)、小リンパ性リンパ腫 (S L L)、多発性骨髄腫 (M M)、非ホジキンリンパ腫 (N H L)、マントル細胞リンパ腫 (M C L)、濾胞性リンパ腫 (F L)、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症 (W M)、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (D L B C L)、辺縁帯リンパ腫 (M Z L)、ヘアリー細胞白血病 (H C L)、バーキットリンパ腫 (B L)、リヒタートランスフォーメーションである。

30

【 0 0 4 2 】

いくつかの実施形態では、血液癌は P D - 1 または P D - L 1 を発現する。

【 0 0 4 3 】

いくつかの実施形態では、血液癌は再発難治性疾患である。いくつかの実施形態では、血液癌は再発難治性 C L L である。

40

【 0 0 4 4 】

一態様では、本開示は、治療期において対象に、(i) 治療有効量の P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤であって、(S) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグである、P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤と、(i i) 治療有効量のウブリツキシマブ、および (i i i) 治療有効量の抗 P D - 1 抗体、または抗 P D - L 1 抗体を対象に投与することを含む、血液癌に罹患している対象を治療する方法を提供する。

【 0 0 4 5 】

50

一態様では、本開示は、治療期において対象に、(i) 治療有効量の P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤であって、(S) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 1 - イル)エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグである、P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤、(ii) 治療有効量のウブリツキシマブ、および(iii) 治療有効量の抗 P D - 1 抗体、または抗 P D - L 1 抗体を投与することを含む、血液癌に罹患している対象を治療する方法において使用するための、P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤および/またはウブリツキシマブを提供する。

【0046】

10

いくつかの実施形態では、抗 P D - 1 抗体は、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、またはピジリズマブである。

【0047】

いくつかの実施形態では、抗 P D - L 1 抗体は、C T I - 07、C T I - 09、C T I - 48、C T I - 49、C T I - 50、C T I - 76、C T I - 77、C T I - 78、C T I - 57、C T I - 58、C T I - 97、C T I - 98、C T I - 92、C T I - 95、C T I - 93、C T I - 94、C T I - 96、デュルバルマブ、B M S - 936559、アテゾリズマブ、またはアベルマブである。

【0048】

20

いくつかの実施形態では、抗 P D - L 1 抗体は、C T I - 48 である。

【0049】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法で血液癌を治療される対象はヒトである。

【0050】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、治療期の前に、対象に、(i) 治療有効量の P I 3 キナーゼデルタ阻害剤であって、(S) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 1 - イル)エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグである、P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤と、(ii) 治療有効量のウブリツキシマブとを投与することを含む、導入期をさらに含む。いくつかの実施形態では、P I 3 キナーゼデルタ阻害剤は、p - トルエンスルホン酸(P T S A)塩の形態である。いくつかの実施形態では、P I 3 キナーゼデルタ阻害剤は、T G R - 1202 (ウムブラリシプトシル酸塩)である。

30

【0051】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、治療期の後に、対象に、治療有効量の P I 3 キナーゼデルタ阻害剤、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを投与することを含む。

【0052】

40

いくつかの実施形態では、P I 3 キナーゼ - デルタ阻害剤、ウブリツキシマブ、および抗 P D - 1 抗体または抗 P D - L 1 抗体は、同時に、逐次的に、または同時におよび逐次的にの両方で対象に投与される。

【0053】

一態様では、本開示は、血液癌に罹患している対象を治療するためのキットを提供し、キットは、以下のものを含む：(i) 単回投与または複数回投与のウブリツキシマブ、(ii) 単回投与または複数回投与の P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤であって、(S) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 1 - イル)エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグである、P I 3 - キナーゼデルタ阻害剤、(iii) 単回投与

50

または複数回投与の抗PD-1抗体または抗PD-L1抗体、および(i v)本発明の方法に従って、ウブリツキシマブ、PI3-キナーゼデルタ阻害剤、および抗PD-1抗体または抗PD-L1抗体を使用するための説明書。

【0054】

いくつかの実施形態では、キット中の抗PD-1抗体は、ペムブロリズマブである。いくつかの実施形態では、キット中の抗PD-L1抗体は、アテゾリズマブである。いくつかの実施形態では、キット中のPI3キナーゼデルタ阻害剤は、p-トルエンスルホン酸(PTSA)塩の形態である。いくつかの実施形態では、キット中のPI3キナーゼ-デルタ阻害剤は、TGR-1202(ウムブラリシプトシル酸塩)である。

【図面の簡単な説明】

10

【0055】

【図1】抗PD-L1抗体、CTI-09、CTI-48、CTI-50、CTI-58、および臨床対照によるPD-L1+細胞に結合するPD-1の阻害率(パーセント)を示すグラフである。結果はFACS分析を用いて得た。

【図2A】ヒトPD-L1(図2A)、マウスPD-L1(図2B)、およびカニクイザルPD-L1(図2C)に対する例示的な抗PD-L1抗体CTI-48の結合動態を示すグラフである。

【図2B】ヒトPD-L1(図2A)、マウスPD-L1(図2B)、およびカニクイザルPD-L1(図2C)に対する例示的な抗PD-L1抗体CTI-48の結合動態を示すグラフである。

20

【図2C】ヒトPD-L1(図2A)、マウスPD-L1(図2B)、およびカニクイザルPD-L1(図2C)に対する例示的な抗PD-L1抗体CTI-48の結合動態を示すグラフである。

【図3】例示的な抗PD-L1抗体CTI-48が、一次NK細胞を有するPD-L1+リンパ腫細胞でのADCC活性を呈することを示す棒グラフである。

【図4】選択した抗PD-L1抗体、CTI-48およびCTI-49、および臨床対照mAbでの免疫阻害(immunoblockade)のレポーター(NFAT)バイオアッセイにおけるPD-L1によるT細胞阻害の逆転を示すグラフである。

【図5】PD-L1抗体、CTI-48、および臨床対照mAbによるPD-L1のB7.1への結合のブロックを示すグラフである。

30

【図6】IFN- γ 産生に対する開示されたPD-L1抗体の効果を示す棒グラフである。抗体は、10 μ g/mLの濃度で混合リンパ球反応(MLR)培養物に投与された。データをビヒクル対照に対して正規化し、中央値 \pm SEM(n=6)として表す。 $*p<0.05$ 、 $**p<0.01$ 、 $***p<0.001$ は、ダネットの多重比較事後検定による通常の一元配置ANOVAを用いて適切なアイソタイプ対照(hIgG1)と比較したときの統計学的有意性を示す。この図は、PD-L1抗体、CTI-48、および臨床対照mAbの対照比較を示す。

【図7】実施例1で論じるフェーズ1/2研究による、CLLを有する9名の患者における無増悪生存期間の月数のカプラン-マイヤー曲線である。

【図8】実施例1で調べたCLLを有する9名の患者の各々の、および臨床研究の各フェーズ(導入/強化/維持)中の無増悪生存の日数の図式的な平行表示(別名「スィマープロット」)である。各棒グラフは、本研究における各患者を表す。

40

【発明を実施するための形態】

【0056】

I. 定義

本発明の理解を容易にするために、いくつかの用語および語句を以下に定義する。

【0057】

「含む(include)」、「含んでいる(including)」、「含有する(contains)」、「含有している(contains)」などのオープンな用語は、「含む(comprising)」を意味する。これらのオープンエンド型の移行句

50

は、追加の列挙されていない要素または方法ステップを除外しない要素、方法ステップなどのオープンエンド型の列挙を導入するために使用される。

【0058】

別段の指示がない限り、用語「CD20」（Bリンパ球CD20抗原、MS4A1、Bリンパ球表面抗原B1、Bp35、白血球表面抗原Leu-16としても知られている）は、任意の天然CD20を指す。用語「CD20」は、「全長」の未処理CD20、ならびに細胞内での処理から生じるあらゆる形態のCD20を包含する。この用語はまた、CD20の天然に存在する多様体、例えば、スプライス多様体、対立遺伝子多様体、およびアイソフォームも包含する。本明細書中に記載されるCD20ポリペプチドは、ヒト組織型または他の供給源からなどの様々な供給源から単離され得るか、または組換えもしくは合成方法によって調製され得る。CD20配列の例としては、NCBI参照番号NP_068769.2およびNP_690605.1が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0059】

用語「抗体」は、タンパク質、ポリペプチド、ペプチド、炭水化物、ポリヌクレオチド、脂質、またはこれらの組み合わせなどの標的を、免疫グロブリン分子の可変領域内の少なくとも1つの抗原認識部位を介して認識し、特異的に結合する免疫グロブリン分子を意味する。本明細書で使用されるとき、用語「抗体」は、無処置のポリクローナル抗体、無処置のモノクローナル抗体、抗体断片（Fab、Fab'、F(ab')₂およびFv断片など）、一本鎖Fv（scFv）変異体、少なくとも2つの無処置の抗体から生成された二重特異性抗体などの多重特異性抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、抗体の抗原決定部分を含む融合タンパク質、および抗体が所望の生物学的活性を呈する限り、抗原認識部位を含む任意の他の修飾免疫グロブリン分子などを包含する。抗体は、5つの主要なクラスの免疫グロブリン、IgA、IgD、IgE、IgGおよびIgM、またはアルファ、デルタ、イプシロン、ガンマおよびミューとそれぞれ称される、それらの重鎖定常ドメインの同一性に基づく、そのサブクラス（アイソタイプ）（IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1およびIgA2など）のものであり得る。異なるクラスの免疫グロブリンは、異なる周知のサブユニット構造および三次元構造を有する。抗体は、毒素、放射性同位体などの他の分子に対して裸であっても、またはコンジュゲート結合されていてもよい。

20

【0060】

「ブロック」抗体または「アンタゴニスト」抗体は、それが結合する抗原（CD20など）の生物学的活性を阻害または低減するものである。特定の実施形態では、ブロック抗体またはアンタゴニスト抗体は、抗原の生物学的活性を実質的にまたは完全に阻害する。望ましくは、生物学的活性は、10%、20%、30%、50%、70%、80%、90%、95%、またはさらには100%低減される。

30

【0061】

用語「抗CD20抗体」または「CD20に結合する抗体」は、抗体がCD20を標的とする際の診断剤および/または治療剤として有用であるように十分な親和性でCD20に結合できる抗体を指す。関連のない非CD20タンパク質への抗CD20抗体の結合の程度は、例えばラジオイムノアッセイ（RIA）によって測定されたとき、抗体のCD20への結合の約10%未満である。特定の実施形態では、CD20に結合する抗体は、1 μM、100 nM、10 nM、1 nM、または0.1 nMの解離定数（K_d）を有する。

40

【0062】

用語「抗体断片」は、無処置の抗体の一部を指し、無処置の抗体の抗原決定性可変領域を指す。抗体断片の例としては、Fab、Fab'、F(ab')₂、およびFv断片、線状抗体、一本鎖抗体、および抗体断片から形成される多重特異性抗体が挙げられるが、これらに限定されない。

【0063】

「モノクローナル抗体」とは、単一の抗原決定基またはエピトープの高度に特異的な認

50

識および結合に關与する均質な抗体集団を指す。これは、典型的には異なる抗原決定基に対して向けられる異なる抗体を含むポリクローナル抗体とは対照的である。用語「モノクローナル抗体」は、無処置および全長のモノクローナル抗体、ならびに抗体断片（F a b、F a b'、F（a b'）₂、F vなど）、一本鎖（s c F v）突然変異体、抗体部分を含む融合タンパク質、および抗原認識部位を含む任意の他の修飾免疫グロブリン分子を包含する。さらに、「モノクローナル抗体」は、ハイブリドーマ、ファージ選択、組換え発現、およびトランスジェニック動物を含むが、これに限定されない任意の数の様式で作製されたこれらの抗体を指す。

【0064】

用語「ヒト化抗体」は、特異的な免疫グロブリン鎖、キメラ免疫グロブリン、または最小の非ヒト（例えばマウス）配列を含むその断片である非ヒト（例えばマウス）抗体の形態を指す。典型的には、ヒト化抗体は、相補性決定領域（C D R）由来の残基が、所望の特異性、親和性、および能力を有する非ヒト種（例えばマウス、ラット、ウサギ、ハムスター）のC D R由来の残基によって置換されているヒト免疫グロブリンである（J o n e sら、N a t u r e 321:522-525（1986年）；R i e c h m a n nら、N a t u r e 332:323-327（1988年）；V e r h o e y e nら、S c i e n c e 239:1534-1536（1988年））。場合によっては、ヒト免疫グロブリンのF vフレームワーク領域（F R）残基は、所望の特異性、親和性および能力を有する非ヒト種由来の抗体において対応する残基と置換される。ヒト化抗体は、抗体特異性、親和性および/または能力を改良および最適化するために、F vフレームワーク領域および/または置換された非ヒト残基内のいずれかにおいて追加の残基の置換によってさらに修飾することもできる。一般に、ヒト化抗体は、非ヒト免疫グロブリンに対応するC D R領域の全てまたは実質的に全てを含有する少なくとも1つ、典型的には2つまたは3つの可変ドメインの実質的に全てを含み、F R領域の全てまたは実質的に全てがヒト免疫グロブリンコンセンサス配列のものである。ヒト化抗体はまた、免疫グロブリン定常領域またはドメイン（F c）の少なくとも一部分、典型的にはヒト免疫グロブリンのものを含むことができる。ヒト化抗体を作製するために使用される方法の例は、米国特許第5,225,539号または同第5,639,641号に記載されている。

【0065】

抗体の「可変領域」は、抗体軽鎖の可変領域または抗体重鎖の可変領域が単独であるもの、または組み合わせているもののいずれかを指す。重鎖および軽鎖の可変領域はそれぞれ、超可変領域としても公知である3つの相補性決定領域（C D R）によって連結された4つのフレームワーク領域（F R）からなる。各鎖中のC D Rは、F Rによって近接して一緒に保持され、他の鎖由来のC D Rと共に、抗体の抗原結合部位の形成に寄与する。C D Rを決定するための少なくとも2つの技術がある：（1）異種間配列可変性に基づくアプローチ（すなわち、K a b a tら、S e q u e n c e s o f P r o t e i n s o f I m m u n o l o g i c a l I n t e r e s t（第5版、N a t i o n a l I n s t i t u t e s o f H e a l t h , B e t h e s d a , M D（1991年））；および（2）抗原-抗体複合体の結晶学的研究に基づくアプローチ（A l - l a z i k a n iら、J . M o l e c . B i o l . 273:927-948（1997年））。さらに、C D Rを決定するために、これらの2つのアプローチの組み合わせが当技術分野で使用されることもある。

【0066】

K a b a tナンバリングシステムは、一般的に、可変ドメイン中の残基（軽鎖の約1~107残基および重鎖の1~113残基）を参照する際に使用される（例えば、K a b a tら、前出）。

【0067】

K a b a tにおけるようなアミノ酸位置のナンバリングは、K a b a tら（前出）における抗体のコンパイルの重鎖可変ドメインまたは軽鎖可変ドメインに使用されるナンバリングシステムを指す。このナンバリングシステムを使用して、実際の線状アミノ酸配列は

、可変ドメインのF RまたはC D Rの短縮または挿入に対応する、より少ないまたは追加のアミノ酸を含むことができる。例えば、重鎖可変ドメインは、H 2の残基5 2の後の単一アミノ酸挿入物（K a b a tによる残基5 2 a）および重鎖F R残基8 2の後の挿入残基（例えば、K a b a tによる残基8 2 a、8 2 bおよび8 2 cなど）を含むことができる。残基のK a b a tナンバリングでは、所定の抗体については、抗体の配列の相同性領域における「標準的な」K a b a t番号付き配列とアライメントすることにより決定することができる。C h o t h i aは、代わりに構造ループの位置を指す（C h o t h i a and L e s k, J. M o l. B i o l. 196: 901 - 917 (1987年)）。K a b a tのナンバリング規則を使って番号を付けた場合、C h o t h i a C D R - H 1ループの終端は、ループの長さによってH 3 2とH 3 4の間で変化する（これはK a b a tナンバリングスキームがH 3 5 AとH 3 5 Bに挿入するためであり、3 5 Aまたは3 5 Bがいずれも存在しない場合、ループは3 2で終了し、3 5 Aのみが存在する場合、ループは3 3で終了し、3 5 Aおよび3 5 Bが両方とも存在する場合、ループは3 4で終了する）。A b M超可変領域は、K a b a t C D RとC h o t h i a構造ループとの間の妥協を表し、O x f o r d M o l e c u l a rのA b M抗体モデリングソフトウェアによって使用される。

【表 1】

ループ	Kabat	AbM	Chothia
L1	L24-L34	L24-L34	L24-L34
L2	L50-L56	L50-L56	L50-L56
L3	L89-L97	L89-L97	L89-L97
H1	H31-H35B	H26-H35B	H26-H32..34 (Kabat ナンバリング)
H1	H31-H35	H26-H35	H26-H32 (Chothia ナンバリング)
H2	H50-H65	H50-H58	H52-H56
H3	H95-H102	H95-H102	H95-H102

【0068】

用語「ヒト抗体」は、ヒト、または当技術分野で公知の任意の技術を用いて作製されたヒトにより産生される抗体に対応するアミノ酸配列を有する抗体によって産生される抗体を意味する。ヒト抗体のこの定義には、無処置のまたは完全長の抗体、その断片、ならびに/または少なくとも1つのヒト重鎖および/または軽鎖ポリペプチドを含む抗体（例えば、マウス軽鎖およびヒト重鎖ポリペプチドを含む抗体など）を含む。

【0069】

用語「キメラ抗体」は、免疫グロブリン分子のアミノ酸配列が2つ以上の種に由来する抗体を指す。典型的には、軽鎖および重鎖の両方の可変領域が、所望の特異性、親和性および能力を有する哺乳動物のうちの1種（例えば、マウス、ラット、ウサギなど）に由来する抗体の可変領域に対応し、定常領域は、別の種（通常はヒト）由来の抗体の配列と相同であり、これにより、その種において免疫応答が誘発されるのを避けるようにする。

【0070】

用語「エピトープ」または「抗原決定基」は、本明細書中では同義的に使用され、特定の抗体によって認識され、特異的に結合され得る抗原の部分指す。抗原がポリペプチドである場合、エピトープは、隣接するアミノ酸およびタンパク質の三次折り畳みによって並置される非隣接アミノ酸の両方から形成され得る。隣接するアミノ酸から形成されたエピトープは、典型的にはタンパク質変性時に保持されるが、三次折り畳みによって形成されたエピトープは、典型的には、タンパク質変性の際に失われる。エピトープは、典型的には、独特の空間立体配座で少なくとも3個、より通常には少なくとも5個または8～10個のアミノ酸を含む。

【0071】

10

20

30

40

50

「結合親和性」は、一般に、分子（例えば、抗体）の単一の結合部位とその結合パートナー（例えば、抗原）との間の非共有結合相互作用を総和した強度を指す。他に示されない限り、本明細書で使用されるとき、「結合親和性」は、結合対（例えば、抗体および抗原）のメンバー間の 1 : 1 の相互作用を反映する固有の結合親和性を指す。分子 X のそのパートナー Y に対する親和性は、一般に、解離定数（ K_d ）によって表すことができる。親和性は、本明細書に記載のものを含む当技術分野で公知の一般的な方法によって測定することができる。低親和性抗体は、一般に抗原にゆっくりと結合し、容易に解離する傾向があるが、高親和性抗体は、一般に抗原により速く結合し、長期間結合したままである傾向がある。結合親和性を測定する様々な方法が当該分野で公知であり、そのいずれも本発明の目的のために使用することができる。特定の例示的な実施形態を本明細書に記載する。

10

【0072】

「プログラム死 - 1」または「PD - 1」は、T 細胞調節因子の CD 28 ファミリーに属する細胞表面免疫阻害受容体を指す。PD - 1 は、活性化されると、B 細胞、T 細胞、単球、およびナチュラルキラー細胞（NK T）中で発現する。PD - 1 は、2 つのリガンド、PD - L 1 および PD - L 2 に結合する。本明細書で使用されるとき、用語「PD - 1」は、ヒト PD - 1（h PD - 1）、h PD - 1 の多様体、アイソフォーム、および種ホモログ、ならびに h PD - 1 と少なくとも 1 つの共通のエピトープを有する類似体を含む。完全な h PD - 1 配列は、Gen Bank アクセッション番号 U 6 4 8 6 3 に見出すことができる。

20

【0073】

「プログラム死リガンド - 1」または「PD - L 1」（B 7 - H 1 としても公知である）は、PD - 1 の 2 つの細胞表面糖タンパク質リガンドのうちの 1 つ（他方は、「PD - L 2」であり、B 7 - D C と称される）であり、PD - 1 に結合すると、T 細胞活性化およびサイトカイン分泌を下方制御する。本明細書で使用されるとき、用語「PD - L 1」は、ヒト PD - L 1（h PD - L 1）、h PD - L 1 の多様体、アイソフォーム、および種ホモログ、ならびに h PD - L 1 と少なくとも 1 つの共通のエピトープを有する類似体を含む。完全な h PD - L 1 配列は、Gen Bank アクセッション番号 Q 9 N Z Q 7 に見出すことができる。

30

【0074】

本明細書で使用されるとき、「実質的に類似している」または「実質的に同じ」という語句は、2 つの数値（一般的に、一方は本発明の抗体に関連するものであり、他方は参照 / 比較抗体に関連するものである）間の類似度が十分に高いことを意味する。これにより、当業者は、値（例えば、 K_d 値）によって測定された生物学的特性の文脈内において、2 つの値の差異は、生物学的および / または統計学的有意性がほとんどないか、またはまったくないと考えられるようになる。2 つの値の差異は、参照 / 比較抗体の値に対応して、約 50 % 未満、約 40 % 未満、約 30 % 未満、約 20 % 未満または約 10 % 未満である。

【0075】

「単離された」ポリペプチド、抗体、ポリヌクレオチド、ベクター、細胞、または組成物は、自然界には見られない形態である。単離されたポリペプチド、抗体、ポリヌクレオチド、ベクター、細胞または組成物には、もはや自然界に存在する形態ではない程度に精製されたものが含まれる。いくつかの実施形態では、単離された抗体、ポリヌクレオチド、ベクター、細胞、または組成物は、実質的に純粋である。

40

【0076】

本明細書で使用されるとき、「実質的に純粋」とは、少なくとも 50 % 純粋（すなわち、汚染物質を含まない）、少なくとも 90 % 純粋、少なくとも 95 % 純粋、少なくとも 98 % 純粋、または少なくとも 99 % 純粋である物質を指す。

【0077】

本明細書において同義的に使用される「ポリヌクレオチド」または「核酸」は、任意の

50

長さのヌクレオチドのポリマーを指し、これにはDNAおよびRNAを含む。ヌクレオチドは、デオキシリボヌクレオチド、リボヌクレオチド、修飾ヌクレオチドもしくは塩基、および/もしくはそれらの類似体、またはDNAもしくはRNAポリメラーゼによってポリマーに取り込まれ得る任意の基質であり得る。ポリヌクレオチドは、メチル化ヌクレオチドおよびそれらの類似体などの修飾ヌクレオチドを含むことができる。存在する場合、ヌクレオチド構造の改変は、ポリマーのアセンブリの前または後に行われ得る。ヌクレオチドの配列は、非ヌクレオチド構成成分によって中断され得る。

【0078】

用語「ポリペプチド」、「ペプチド」および「タンパク質」は、任意の長さのアミノ酸のポリマーを指すために本明細書では同義的に使用される。ポリマーは、直鎖状または分枝鎖状であってもよく、修飾アミノ酸を含んでもよく、非アミノ酸によって中断されてもよい。これらの用語はまた、天然の、または介入によって修飾された（例えばジスルフィド結合形成、グリコシル化、脂質化、アセチル化、リン酸化、または標識構成成分とのコンジュゲート結合などの他の任意の操作または修飾など）アミノ酸ポリマーを包含する。また、定義には、例えば、アミノ酸（例えば、非天然アミノ酸などを含む）の1つ以上の類似体、ならびに当該分野で公知の他の修飾を含むポリペプチドも含まれる。本発明のポリペプチドは抗体に基づくため、特定の実施形態では、ポリペプチドは一本鎖または関連鎖として発生し得ることが理解される。

【0079】

2つ以上の核酸またはポリペプチドの文脈における用語「同一性」または「パーセント同一性」は、配列相同性の一部として、いかなる保存的アミノ酸置換も考慮することなく、最大の対応のために比較およびアラインされた場合（必要に応じてギャップを導入する）、同一であるか、または同一であるヌクレオチドまたはアミノ酸残基の特定の割合（パーセンテージ）を有する2つ以上の配列または部分配列を指す。パーセント同一性は、配列比較ソフトウェアもしくはアルゴリズム、または目視検査を用いて測定することができる。アミノ酸またはヌクレオチド配列のアライメントを得るために使用され得る、様々なアルゴリズムおよびソフトウェアが当該分野において公知である。配列アライメントアルゴリズムのこのような非限定的例の1つは、Karlinら、Proc. Natl. Acad. Sci. Sci., 87: 2264 - 2268 (1990年)に記載されたアルゴリズムであり、Karlinら, Proc. Natl. Acad. Sci. 90: 5873 - 5877 (1993年)において改訂され、NBLASTおよびXBLASTプログラム(Altschulら、Nucleic Acids Res., 25: 3389 - 3402 (1997年))に組み込まれている。特定の実施形態では、Gapped BLASTは、Altschulら、Nucleic Acids Res. 25: 3389 - 3402 (1997年)に記載されているように使用することができる。BLAST-2、WU-BLAST-2(Altschulら、Methods in Enzymology, 266: 460 - 480 (1996年))、ALIGN、ALIGN-2(Genentech、South San Francisco、CA)またはMegalign(DNA STAR)は、配列をアラインするために使用され得る追加の公的に入手可能なソフトウェアプログラムである。特定の実施形態では、2つのヌクレオチド配列間のパーセント同一性は、GCGソフトウェアのGAPプログラムを使用して決定される（例えば、NWsgapdna.CMPマトリックスおよびギャップウェイト(gap weight) 40、50、60、70、または90および長さウェイト(length weight) 1、2、3、4、5または6を使用する）。特定の代替実施形態では、Needleman and Wunschのアルゴリズムを組み込んだGCGソフトウェアパッケージ内のGAPプログラム(J. Mol. Biol. 48: 444 - 453 (1970年))を使用して、2つのアミノ酸配列間のパーセント同一性を決定することができる（例えば、Blossum 62マトリックスまたはPAM250マトリックスのいずれか、およびギャップウェイト16、14、12、10、8、6、または4、長さウェイト1、2、3、4、5を使用する）。あるいは、特定の実施形態では、ヌクレオチ

10

20

30

40

50

ド配列またはアミノ酸配列間のパーセント同一性は、MyersおよびMillerのアルゴリズム(CABIOS、4:11-17(1989年))を用いて決定される。例えば、パーセント同一性は、ALIGNプログラム(バージョン2.0)を使用し、残基表、ギャップ長ペナルティ12およびギャップペナルティ4を有するPAM120を使用して決定することができる。特定のアライメントソフトウェアによる最大アライメントのための適切なパラメータは、当業者によって決定され得る。特定の実施形態では、アライメントソフトウェアのデフォルトパラメータが使用される。特定の実施形態では、第1のアミノ酸配列の第2の配列アミノ酸に対するパーセント同一性「X」は、 $100 \times (Y/Z)$ として計算され、Yは、第1および第2の配列のアライメントにおいて同一マッチとしてスコア付けされたアミノ酸残基の数であり(目視検査または特定の配列アライメントプログラムによってアラインされたもの)、Zは、第2の配列における残基の総数である。第1の配列の長さが第2の配列よりも長い場合、第2の配列に対する第1の配列のパーセント同一性は、第1の配列に対する第2の配列のパーセント同一性よりも長くなる。

10

【0080】

非限定的な例として、任意の特定のポリヌクレオチドが、参照配列に対して、あるパーセンテージ配列同一性(例えば、少なくとも80%同一であり、少なくとも85%同一であり、少なくとも90%同一であり、およびいくつかの実施形態では少なくとも95%、96%、97%、98%、または99%である)を有するかどうかを、特定の実施形態では、Bestfitプログラム(ウィスコンシン配列分析パッケージ、バージョン8、Unix、Genetics Computer Group、University Research Park、575 Science Drive、Madison、WI 53711)を用いて決定することができる。Bestfitは、局所相同性アルゴリズム(Smith and Waterman, Advances in Applied Mathematics 2:482-489(1981年))を用いて、2つの配列間の相同性の最良のセグメントを見つける。Bestfitまたは任意の他の配列アライメントプログラムを使用して、特定の配列が、例えば、本発明によって参照配列と95%同一であるかを決定する場合、パラメータは、同一性のパーセンテージが参照ヌクレオチド配列の全長にわたって計算され、参照配列中のヌクレオチドの総数の5%までの相同性のギャップが許容されるように設定される。

20

【0081】

いくつかの実施形態では、本発明の2つの核酸またはポリペプチドは実質的に同一であり、これは、最大の対応のために比較され、アラインされたとき、配列比較アルゴリズムを使用して測定すると、または目視検査により、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、およびいくつかの実施形態では、少なくとも95%、96%、97%、98%、99%のヌクレオチドまたはアミノ酸残基の同一性を有することを意味する。特定の実施形態では、同一性が、少なくとも約10、約20、約40~60残基の長さ、またはそれらの間の任意の整数値、または60~80残基より長い領域、少なくとも約90~100残基である配列の領域に存在するか、または配列が、例えば、ヌクレオチド配列のコード領域など、比較される配列の全長において実質的に同一である。

30

40

【0082】

用語「対象」は、特定の治療のレシピエントとなるヒト、非ヒト霊長類、げっ歯類などを含むが、これに限定されない任意の動物(例えば、哺乳動物)を指す。典型的には、用語「対象」および「患者」は、本明細書では、ヒト対象に関して同義的に使用される。

【0083】

用語「癌」および「癌性」は、細胞の集団が制御されていないまたは調節されていない細胞成長によって特徴付けられる哺乳動物における生理学的状態を指すか、またはその状態を記載する。癌の例としては、例えば、癌腫、リンパ腫、芽腫、肉腫、および白血病が挙げられる。

【0084】

50

本明細書で使用されるとき、用語「血液癌」または「血液悪性腫瘍」は、血球（例えば、T細胞またはB細胞）、骨髓、またはリンパ節に影響を及ぼす任意の種類の癌（上記で定義される通り）を指す。当業者は、血液癌の3つの主要なカテゴリーがリンパ腫、白血病、および骨髓腫であることを理解するであろう。悪性腫瘍は、無痛性であるか、または攻撃的であり得る。本発明の方法またはキットによって治療され得る血液癌の非限定的例としては、急性リンパ球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、多発性骨髄腫（MM）、非ホジキンリンパ腫（NHL）、マンツル細胞リンパ腫（MCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症（WM）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、辺縁帯リンパ腫（MZL）（外節MZL、結節MZL、および脾臓MZLなど）、ヘアリー細胞白血病（HCL）、パーキットリンパ腫（BL）、ならびにリヒタートランスフォーメーションが挙げられる。いくつかの実施形態では、DLBCLは、活性化B細胞DLBCL（ABC-DLBCL）、DLBCL（GBC-DLBCL）などの胚中心B細胞、ダブルヒットDLBCL（DH-DLBCL）、またはトリプルヒットDLBCL（TH-DLBCL）である。いくつかの実施形態では、特定のCLL（または本明細書に記載のものなどの他の白血病）は、より多くの遺伝的突然変異の1つが存在するために「高リスク」であると考えられる。本明細書で使用されるとき、「高リスク」CLLは、例えば、以下の遺伝子突然変異の少なくとも1つを特徴とするCLLを意味する：17p欠失；11q欠失；p53；ZAP-70+および/またはCD38+を伴う非変異型IgVH；およびトリソミー12。

10

20

【0085】

「腫瘍」および「新生物」は、前癌病変を含む良性（非癌性）または悪性（癌性）のいずれかの、過剰な細胞成長または増殖に起因する任意の組織塊を指す。

【0086】

用語「癌細胞」、「腫瘍細胞」および文法上の等価物は、腫瘍細胞集団の大部分を構成する非腫瘍形成細胞および腫瘍形成性幹細胞（癌幹細胞）の両方を含む、腫瘍または前癌病変に由来する細胞の総集団を指す。本明細書で使用されるとき、用語「腫瘍細胞」は、回復するおよび分化する能力を欠く腫瘍細胞のみに言及する場合、「非腫瘍原性の」という用語によって修飾されてそれらの腫瘍細胞を癌幹細胞と区別する。

30

【0087】

患者における「再発」癌という用語は、以前に完全寛解または部分寛解のいずれかを達成したが、6ヶ月以上の期間の後に疾患進行のエビデンスを示す患者を指す。

【0088】

患者における用語「難治性」癌は、最後の抗癌療法から6ヶ月以内に治療が奏効しないこと、または疾患の進行を経験した患者を指す。

【0089】

「再発難治性CLL」または「r/r CLL」という用語は、CLLに関する国際ワークショップ（IWCLL）応答基準（Hallekら、「Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines」（Blood 111:5446-5456（2008年）、erratum in Blood 112:5259（2008年））による完全または部分的寛解のいずれかを以前に達成したが、その後6ヶ月以上の期間の後に進行性疾患を発症する患者において生じるCLLを指す。

40

【0090】

治療（例えば、抗CD20抗体による）に対して「応答しない」または「あまり応答しない」腫瘍は、承認された動物モデルまたはヒト臨床試験での治療なしまたはプラセボで

50

の治療と比較して、その治療に対する応答において、統計的に有意な改善を示さないか、またはそれは最初の治療には応答するが、治療が続くにつれて成長する。

【0091】

用語「医薬製剤」は、有効成分の生物学的活性が有効であり得るような形態である調製物を指し、それは製剤が投与される対象にとって容認できないほど毒性である追加の構成成分を含まない。このような製剤は、無菌であり得る。

【0092】

用語「治療有効量」は、対象または哺乳動物における疾患または障害を「治療する」ために有効である、治療剤（例えば、抗体または小分子）の量を指す。癌の場合、治療有効量の剤は、癌細胞の数を減少でき、腫瘍径を縮小でき、末梢器官への癌細胞の浸潤を阻害（すなわち、ある程度まで遅くする、または停止させる）でき、腫瘍転移を阻害（すなわち、ある程度まで遅くする、または停止させる）でき、腫瘍増殖を（ある程度まで）阻害でき、および／または癌に関連する症状のうちの1つ以上を緩和（ある程度まで）できる。本明細書の「治療する」の定義を参照されたい。薬物が既存の癌細胞の成長を妨げ、および／またはこれらの癌細胞を死滅させることができる程度に、それは細胞増殖抑制性および／または細胞傷害性であり得る。「予防的有効量」は、所望の予防結果を達成するのに必要な投薬量および期間で有効な量を指す。必ずではないが、典型的には、予防用量は、疾患の前または初期に対象において使用されるため、予防的有効量は、治療有効量より少ないであろう。

【0093】

「治療する」、「治療」、「治療するために」、「治療効果を有する」、「緩和する」、「緩和するために」、または「進行を遅くする」などの用語は、1) 診断された病的状態または疾患（血液学的悪性疾患など）を治癒する、これらの進行を遅らせる、症状を軽減する、および／または進行を停止させる治療的手段、ならびに2) 標的病理学的状態または障害の発症を予防および／または遅延させる予防的（*prophylactic*）または予防的（*preventative*）手段の両方を指す。従って、治療を必要とする患者としては、すでに障害を有する患者、障害を有する傾向がある患者、その障害を予防させる患者が挙げられる。特定の実施形態では、患者が以下の、そのそれぞれが国立癌研究所（NCI）および米国食品医薬品局（FDA）により設定された新薬の承認のための基準によって評価される：悪液質の減少、生存時間の増大、腫瘍の進行までの時間の延長、腫瘍質量の減少、腫瘍負荷の軽減および／または腫瘍転移までの時間、ならびに腫瘍の再発または進行性疾患、腫瘍応答、完全奏効（CR）、部分奏効（PR）、不変、無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）までの時間の延長、の1つ以上を示す場合、対象は、本発明の方法により、癌についてうまく「治療され」る。Johnsonら、J. Clin. Oncol. 21: 1404 - 1411 (2003年)を参照されたい。いくつかの実施形態では、上で定義した「治療効果」はまた、毒性もしくは有害な副作用の低下、および／または忍容性の改善を包含する。

【0094】

「投与する」は、当業者に公知の様々な方法および送達システムのいずれかを使用して、治療剤を含む組成物を対象に物理的に導入することを指す。投与経路としては、経口、粘膜、局所、静脈内、筋肉内、皮下、腹腔内、脊髄、または例えば注射もしくは注入による、他の非経口投与経路が挙げられる。本明細書で使用される語句「非経口投与」は、これに限定するものではないが、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、リンパ管内、病巣内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管内、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内、硬膜外および胸骨内の注射および注入、ならびにインビボ電気穿孔法を含む投与の形態を意味する。投与することは、例えば、1回、複数回、および／または1つ以上の長期間にわたって行われてよい。

【0095】

(1) 抗CD20抗体（例えば、ウブリツキシマブ）、(2) PI3K - デルタ選択的阻害剤（例、TGR-1202）、および(3) 抗PD-1抗体（例えば、ペムブロリズ

10

20

30

40

50

マブ)または抗PD-L1抗体(例えば、アテゾリズマブ)の「組み合わせ」は、同じ対象にこれらの剤の各々の1つ以上を同時に、逐次的に、同時にまたは逐次的にの両方で投与することを指す。一般に、文脈から異なると推論されない限り、「剤の組み合わせ」は、同じ対象にこれらの3つの剤の各々の1つ以上を同時に、逐次的に、または同時におよび逐次的にの両方で投与することを指す。

【0096】

一例として、PI3K-デルタ選択的阻害剤の投与の前または後の(例えば、時間、日、週、または月の差で)、または抗PD-1抗体または抗PD-L1抗体の投与の前または後の(例えば、時間、日、週、または月の差で)抗CD20抗体の投与は、剤が単一の医薬製剤中で一緒に投与されるか同じ投与経路もしくは異なる投与経路のいずれかにより別々の医薬製剤中で投与されるかどうかにかかわらず、剤の組み合わせの投与を構成する。文脈から当業者に明らかであるように、「剤の組み合わせ」は、本明細書に記載されるように、1つ以上の追加の治療剤の投与をさらに含み得る。

10

【0097】

本明細書で使用される「導入期」または「導入療法」は、本明細書に記載されるように、治療期の前の、第1の剤、または剤の組み合わせの投与を指す。導入期の治療が完全寛解をもたらさないか重篤な副作用を引き起こす場合、他の剤が追加されるか代わりに使用される、治療期を開始してよい(「治療期」を参照されたい)。導入はまた、一次療法、または一次治療とも呼ばれ、疾患の負荷における若干の初期減少を導入する目的で投与される。例えば、導入療法は、抗CD20抗体(例えば、ウブリツキシマブ)およびPI3K-デルタ阻害剤(例えば、TGR-1202)の投与を含んでよい。いくつかの実施形態では、しかしながら、導入療法は対象の治療レジメンの一部として投与されない。

20

【0098】

本明細書で使用される「治療期」は概して、導入療法後に対象に投与される治療を指す。いくつかの実施形態では、治療期は、導入療法後に残っているあらゆる悪性血液細胞を殺すために使用される。例えば、抗CD20抗体およびPI3K-デルタ阻害剤が導入期で使用される場合、治療期は追加の治療剤、例えばPD-1抗体(例えばペムブロリズマブ)またはPD-L1抗体(例えば、アテゾリズマブ)の投与を含んでよい。いくつかの実施形態では、しかしながら、導入療法は投与されず、治療期は、組み合わせでの全ての剤(例えば、PI3キナーゼ(PI3K)-デルタの阻害剤、抗CD20抗体、および抗PD1または抗PD-L1抗体の投与)の投与を指す。「治療期」は、「強化」、「強化療法(consolidation therapy)」、または「強化療法(intensification therapy)」とも称される。

30

【0099】

本明細書で使用される「維持期」または「維持療法」は、本明細書に記載されるように、治療期に続いて起こる期を指す。維持期では、治療奏効後に血液癌が戻らないように維持するのを助けるために、患者は治療を受ける。維持療法は、治療期で以前に使用されたものと同じ剤による治療を含んでよい。維持期の剤は、長期間にわたり投与されてよい。

【0100】

材料の量、比、物理的特性、および/または使用を示す本開示における数字は全て、別のように指示されている場合を除いて、「約」という語によって修飾されていると理解されるべきである。数値または数値範囲を指すときの用語「約」は、言及された数値または範囲が、例えば、実験的変動内の(または統計的実験誤差内の)近似であることを意味し、したがって数値または数値範囲は、例えば、記載された数または数値範囲の1%~15%の間で変動し得る。

40

【0101】

本明細書に記載の式Aの化合物は、1つ以上の不斉中心(キラル中心)を含むことができ、したがって、(R)-または(S)などの絶対立体化学に関してエナンチオマー、ジアステレオマー、および他の立体異性体を生じ得る。本開示は、このような可能な形態の全て、ならびにそれらのラセミ体および分割体およびそれらの混合物を包含することを意

50

味する。個々のエナンチオマーは、本開示を考慮して当該分野で公知の方法に従って分離することができる。

【0102】

本明細書で使用されるとき、用語「立体異性体」は、空間におけるそれらの原子の配向のみが異なる個々の分子の全ての異性体の総称である。これには、互いに鏡像ではない2つ以上のキラル中心を有する化合物のエナンチオマーおよび異性体（ジアステレオマー）を含む。

【0103】

用語「キラル中心」は、4つの異なる基が付着している炭素原子を指す。

【0104】

用語「エナンチオマー」および「エナンチオマー性」は、その鏡像に重ね合わせることができない分子を指し、したがって光学活性であり、エナンチオマーは一方向に偏光面を回転させ、その鏡像化合物は、その反対方向に偏光面を回転させる。

【0105】

用語「ラセミ」は、エナンチオマーの等価部分の混合物を指し、その混合物は光学的に不活性である。

【0106】

用語「分割」は、分子の2つのエナンチオマー形態のうちの1つの分離、濃縮または枯渇を指す。

【0107】

本開示は、式Aの化合物の溶媒和物を包含する。溶媒和物は、典型的には、化合物の生理学的活性または毒性を有意に変化させることなく、また同様に薬理学的等価物として機能し得る。本明細書で使用される用語「溶媒和物」は、本開示の化合物と溶媒分子、例えば、ジソルベート、モノソルベートまたはヘミソルベートとの組み合わせ、物理的会合および/または溶媒和であり、本開示の化合物に対する溶媒分子の比は、それぞれ、約2:1、約1:1、または約1:2である。この物理的会合は、水素結合を含む様々な程度のイオン結合および共有結合を伴う。場合によっては、溶媒和物は、1つ以上の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子に組み込まれる場合などで、単離され得る。したがって、「溶媒和物」は、溶液相および単離可能な溶媒和物の両方を包含する。本発明の化合物は、水、メタノール、エタノールなどの医薬的に許容される溶媒との溶媒和形態として存在することができ、本開示は、本発明の化合物の溶媒和形態および非溶媒和形態の両方を含むことが意図される。1つのタイプの溶媒和物は水和物である。「水和物」は、溶媒分子が水である溶媒和物の特定のサブグループに関する。溶媒和物は、典型的には、薬理学的等価物として機能し得る。溶媒和物の調製は、当該分野で公知である。例えば、M. Cairara、J. Pharmaceut. Sci., 93(3): 601-611 (2004年); E. C. van Tonderら、AAPS Pharm. Sci. Tech. 5(1): Article 12 (2004年)を参照されたい。溶媒和物を調製する典型的な非限定的プロセスは、約20 ~ 約25 の温度で本開示の化合物を所望の溶媒（有機、水またはそれらの混合物）に溶解すること、次いで結晶を形成するのに十分な速度で溶液を冷却すること、および例えば過などの公知の方法により結晶を単離することを伴う。赤外分光法などの分析技術を用いて、溶媒和物の結晶中の溶媒の存在を確認することができる。

【0108】

用語「プロドラッグ」は、化合物の不活性前駆体であり、正常な代謝プロセスによって体内でその活性形態に変換される化合物を指す。プロドラッグ設計は、一般に、Hardmarら、(編)「Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics」(第9版、11~16頁(1996年))で論じられている。Higuchiら「Prodrugs as Novel Delivery Systems」第14巻、ASCD Symposium Series、およびRoche(編)「Bioreversible Carr

10

20

30

40

50

iers in Drug Design」(American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987年))では、より深く論じられている。例解すると、プロドラッグは、例えば、エステルまたはアミド結合の加水分解によって薬理的活性形態に変換され、それにより、得られた生成物に官能基を導入するか、または官能基に曝露することができる。プロドラッグは、内因性化合物と反応して化合物の薬理学的特性、例えば循環半減期の増加をさらに促進する水溶性コンジュゲートを形成するように設計することができる。あるいは、プロドラッグは、例えば、グルクロン酸、硫酸塩、グルタチオン、アミノ酸、または酢酸塩などの官能基において共有結合修飾を受けるように設計され得る。得られたコンジュゲートは、不活性化され、尿中で排泄され得るか、または親化合物よりも強力にされ得る。高分子量コンジュゲートもまた、胆汁中に排泄され、酵素切断に供され、循環系に戻って放出され、それによって元々投与された化合物の生物学的半減期を効果的に増加させることができる。本発明の化合物のプロドラッグは、本発明の範囲内に包含されることが意図される。

【0109】

本開示は、式Aの化合物の薬学的に許容される塩をさらに包含する。薬学的に許容される付加塩の例としては、無機および有機酸付加塩および塩基性塩が含まれる。薬学的に許容される塩としては、これらに限定されないが、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩などの金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属；トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N' -ジベンジルエチレンジアミン塩などの有機アミン塩類；塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩などの無機酸塩類；クエン酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、マンデル酸塩、酢酸塩、ジクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、シュウ酸塩、ギ酸塩、コハク酸塩、パルモ酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、アスコルビン酸塩、グリセロリン酸塩、ケトグルタル酸塩などの有機酸塩；メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩などのスルホン酸塩；グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、ノルロイシン、チロシン、シスチン、システイン、メチオニン、プロリン、ヒドロキシプロリン、ヒスチジン、オミチン (omithine)、リシン、アルギニン、およびセリンなどの天然アミノ酸の塩；D - 異性体または置換アミノ酸などの非天然アミノ酸の塩；グアニジンの塩；および置換グアニジンの塩が挙げられ、置換基は、ニトロ、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アンモニウムまたは置換アンモニウム塩およびアルミニウム塩から選択される。

【0110】

本明細書に記載の投薬量は、遊離塩基剤の量で表され、対イオン（例えば、硫酸塩）またはいかなる水もしくは溶媒分子の重量も含まない。

【0111】

用語「PI3K - デルタ選択的阻害剤」、「PI3K - 選択的阻害剤」、「PI3K - デルタ阻害剤」、および「PI3K - 阻害剤」は、本明細書では同義的に使用され、PI3Kファミリーの他のアイソフォーム（すなわち、 α 、 β 、および γ ）よりも効果的に、PI3K - アイソフォームの活性を選択的に阻害する化合物を指す。例えば、PI3K - 選択的阻害剤は、他のタイプのPI3Kアイソフォームの残り（すなわち、 α 、 β 、および γ ）に対して、阻害剤のIC₅₀の少なくとも20倍以下である、 δ タイプのPI3 - キナーゼに対する50%阻害濃度（IC₅₀）を呈する化合物であってもよい。

【0112】

本明細書で使用される用語「相乗作用」および「相乗活性」は、本明細書に記載の剤の併用投与を意味し、例えば、抗CD20抗体、PI3K - デルタ阻害剤、および抗PD1または抗PD - L1抗体の三剤併用は、それぞれが単独で使用される場合および/または2つの剤が組み合わされる場合の、その剤の相加効果よりも大きい治療的度合いを生じる。

【0113】

本開示および特許請求の範囲で 사용되는ように、単数形「ある(a)」、「ある(a

10

20

30

40

50

n)」および「その (t h e) 」は、文脈上他に明確に指示されない限り、複数形を含む。例えば、「ある細胞」は、単一の細胞、ならびにその混合物を含む、複数の細胞を含む。

II. PI3K - デルタ選択的阻害剤

【0114】

本開示は、血液悪性腫瘍患者のための革新的な併用治療および治療レジメンを提供する。組み合わせ治療は、とりわけ、それを必要とする対象に治療有効量の少なくとも1つのPI3K - デルタ選択的阻害剤、例えば式AのPI3K - デルタ選択的阻害剤、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを投与することを含む。

【0115】

ホスホイノシチド3 - キナーゼ (PI3K) は、ホスホイノシチドのセカンドメッセンジャー分子を生成することによって、あらゆる細胞型において多様な生物学的機能を調節する酵素のファミリーである。PI3Kは、細胞増殖および生存、細胞分化、細胞内移動および免疫など、様々な細胞機能に関与する。PI3Kファミリーは、クラスI、II、III、およびIVの4つの異なるクラスから構成される。クラスI ~ IIIは脂質キナーゼであり、クラスIVはセリン / スレオニンプロテインキナーゼである。

【0116】

PI3KのクラスIファミリーのメンバーは、調節および触媒サブユニットの二量体である。クラスIファミリーは、110 kDaの触媒サブユニットによって決定される4つのアイソフォームからなる (、 、 および)。Engelman, J. A., Nat. Rev. Genet. 7: 606 - 619 (2006年)を参照されたい。クラスIは、2つのサブクラス、クラスIa (p110 、 、 および の組み合わせ、ならびに調節サブユニット (p85、p55またはp50) によって形成される)、ならびにクラスIb (p110 および p101 調節サブユニットによって形成される) に分類することができる。PI3Kのデルタアイソフォームは、造血起源の細胞で高度に発現し、種々の血液学的悪性腫瘍において強く上方制御され、多くの場合突然変異している。

【0117】

PI3K - デルタ選択的阻害剤の一例は、イデラリシブ (商品名ザイデリグ (登録商標)) であり、再発CLL (リツキサン (登録商標) との組み合わせ; Furman, R. R.ら、N. Eng. J. Med. 370: 997 - 1007 (2014年)を参照されたい)、再発性濾胞性B細胞非ホジキンリンパ腫 (FL)、および別のタイプの非ホジキンリンパ腫である再発小リンパ球性リンパ腫 (SLL) の治療のために2014年にFDAによって承認されている。ザイデリグ (登録商標) の全処方情報 (Gilead Sciences) を参照されたい。イデラリシブは、免疫介在性大腸炎 (グレード3 5%)、肺炎 (グレード3 4%)、および高トランスアミナーゼ血症 (グレード3 8%) など、独特かつ限定的な毒性プロファイルを有する。したがって、FDA認可のザイデリグ (登録商標) は、肝毒性、重度の下痢、大腸炎、肺炎および腸穿孔などの致命的および重篤な毒性の可能性を注意する枠付きの警告を伴う (同文献)。

【0118】

PI3K - デルタ選択的阻害剤の別の例は、デュベリシブ (IPI - 145) である。O' Brian, S.らBlood 124: アブストラクトNo. 3334 (2014年)を参照されたい。デュベリシブは、開発中の用量 (1日2回25mg) でPI3Kデルタとガンマの両方を標的とするが、まさにデルタアイソフォームを主に阻害する (同文献)。別のPI3K - デルタ選択的阻害剤は、ACP - 319 (以前のAMG - 319) である。Lanasa, M. C.ら、Blood 122: アブストラクトNo. 678 (2013年)を参照されたい。ACP - 319は現在、Acerta Pharma BVによって開発されている。ME - 401は、MEI Pharmaによって開発された新規経口PI3K - デルタ選択的阻害剤である。ニューオーリンズで開催された米国癌学会 (AACR) 年次総会 (2016年4月16 ~ 20日) で発表されたMoreno, O.らのポスター表題「Clinical Pharmacokinetics and

10

20

30

40

50

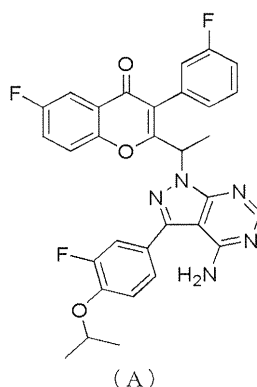
Pharmacodynamics of ME-401, an Oral, Potent, and Selective Inhibitor of Phosphatidylinositol 3-Kinase P110, Following Single Ascending Administration to Healthy Volunteers」を参照されたい。INCB-50465は、Incyte Corporationにより開発されている別のP13K-デルタ選択的阻害剤であり、B細胞悪性疾患の治療のために第I/I相臨床試験中である。ニューオーリンズで開催されたAACR年次総会(2016年4月16~20日)で発表されたForero-Torres, A.ら、「Preliminary safety, efficacy, and pharmacodynamics of a highly selective PI3K inhibitor, INCB050465, in patients with previously treated B-cell malignancies」(アブストラクトNo. CT056)を参照されたい。

10

【0119】

本明細書に提供されるように、記載された方法およびキットにおいて使用されるPI3K-選択的阻害剤は式A:

【化1】



20

の化合物、もしくはその立体異性体、またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグである。

30

【0120】

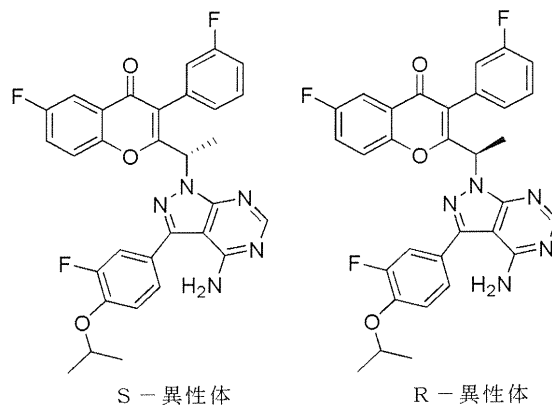
一実施形態では、式Aの化合物は、(RS)-2-(1-(4-アミノ-3-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オンである。

【0121】

一実施形態では、式Aの化合物は、(S)-2-(1-(4-アミノ-3-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、およびプロドラッグである。別の実施形態では、式Aの化合物は、(R)-2-(1-(4-アミノ-3-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、およびプロドラッグである。これら2つの化合物の化学構造は以下の通りである:

40

【化 2】



10

【0122】

式 A の P I 3 K - デルタ阻害剤は、国際特許出願公開第 2011/055215 (A2) 号および米国特許出願第 2011/0118257 (A1) 号に開示されているような一般的合成方法を使用して調製することができ、これらの各々は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0123】

好ましい実施形態では、式 A の P I 3 K - デルタ阻害剤は、(S) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 1 - イル)エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4H - クロメン - 4 - オン、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグである。(S) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 1 - イル)エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4H - クロメン - 4 - オンおよびその塩の調製物は、国際公開第 2014/006572 号、および米国特許公開第 2014/0011819 号に記載されている。(S) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 1 - イル)エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4H - クロメン - 4 - オンおよびその塩の合成について記載されていることに加えて、国際公開第 2014/006572 号および米国特許第 2014/0011819 号もまた、P I 3 K のシグナル伝達を阻害、調節および/または変調するためのこの分子の治療活性を開示している。式 A のこの P I 3 K - デルタ阻害剤はまた、2015 年 10 月 6 日に発行された米国特許第 9,150,579 号に記載されている。

20

30

【0124】

特に好ましい実施形態では、式 A の P I 3 K - デルタ阻害剤は、(S) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 1 - イル)エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4H - クロメン - 4 - オン p - トルエンスルホン酸 (PTSA) 塩であり、それは経口投与時に溶解度および薬物動態の増強を呈する。国際公開第 2015/181728 号を参照されたい。(S) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 1 - イル)エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4H - クロメン - 4 - オンの PTSA 塩は TGR - 1202 としても公知である。本明細書で使用する用語「TGR - 1202」は、(S) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 1 - イル)エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4H - クロメン - 4 - オンの PTSA 塩を指す。TGR - 1202 の一般的な INN (International Non - Proprietary Name) / USAN (U.S. Adopted Name) は、ウムブラリシプトシル酸塩である。これらの出願および特許の各々は、その全体が参考として援用さ

40

50

れる。

【0125】

TGR-1202は非常に特異的で、経口投与可能なPI3Kデルタ阻害剤であり、ナノモルの阻害効力、ならびに、
、およびアイソフォームよりも高い選択性でデルタアイソフォームを標的とする。酵素ベースのアッセイにおけるヒトPI3Kアイソフォームに対するTGR-1202の効力を表1に示す。

【表2】

ヒトPI3Kアイソフォームに対するTGR-1202の効力

PI3Kアイソフォーム(ヒト)	IC ₅₀ (nM)
α	>10,000
β	1,116
γ	1,065
δ	22.23

10

表1

【0126】

TGR-1202の活性は、再発および難治性血液悪性腫瘍患者における単剤フェーズIは、用量漸増試験（例えば、Burris, H. A.ら、J. Clinical Oncology (ASCO年次大会要旨集) 32(15) 2513(2014年)を参照されたい)で評価した。Burrisは、TGR-1202が再発性または不応性の血液学的悪性腫瘍を有する患者において良好な耐容性を示し毎日800mg以上の用量にて肝毒性および臨床活性の徴候は報告されなかったことを報告した。

20

【0127】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法およびキットに関して、式AのPI3K-デルタ阻害剤（例えば、TGR-1202）は、約200mg～約1200mg、約400mg～約1000mg、約400mg～約800mg、約400mg、約500mg、約600mg、約700mg、約800mg、約900mg、約1000mg、または約1200mgの投薬量で毎日対象に投与される。

【0128】

いくつかの実施形態では、式AのPI3K-デルタ阻害剤は、経口投与のために配合される。いくつかの実施形態では、TGR-1202、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグは、経口投与のために配合される。いくつかの実施形態では、TGR-1202、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグは、摂食条件下で患者に投与される。

30

【0129】

一般に、摂食条件下でのTGR-1202の投与は、以下の表2に例解されるように、絶食条件下での投与と比較して、より高い生物学的利用能（例えば、AUCおよびC_{max}の増加）をもたらす。

【表3】

絶食条件および摂食条件におけるTGR-1202の経口投与の比較（単回経口投与量200mg）

パラメータ	幾何学的LS中央値		%幾何平均率	信頼区間
	絶食	摂食		
AUC _{0-t} (ng 時/mL)	6029.87	9692.02	160.73	140.25-184.21
AUC _{0-inf} (ng 時/mL)	8391.35	14047.17	167.40	141.59-197.92
C _{max} (ng/mL)	176.78	483.15	273.31	234.04-319.17

40

表2

50

【 0 1 3 0 】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法およびキットでは、P I 3 K - デルタ阻害剤は微粉化される。いくつかの実施形態では、T G R - 1 2 0 2、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグは、微粉化される。

【 0 1 3 1 】

以下の表 3 に例解するように、微粉化された T G R - 1 2 0 2 の投与は、非微粉化 T G R - 1 2 0 2 の投与と比較してより高い生物学的利用能（例えば、A U C および C m a x の増加）をもたらす。

【表 4】

微粉化および非微粉化 T G R - 1 2 0 2 製剤の比較（単回経口投与量 2 0 0 m g）

パラメータ	幾何学的 LS 中央値		%幾何平均率	信頼区間
	非微粉化製剤	微粉化製剤		
AUC _{0-t} (ng 時/mL)	5906.11	9439.82	159.83	149.43-170.95
AUC _{0-inf} (ng 時/mL)	7715.67	12378.19	160.43	146.49-175.70
C _{max} (ng/mL)	166.20	371.70	223.65	202.33-247.20

表 3

【 0 1 3 2 】

T G R - 1 2 0 2 は、治療関連高トランスアミナーゼ血症または大腸炎に関連せず、このことが T G R - 1 2 0 2 をイデラリシブと区別する。T G R - 1 2 0 2 とイデラリシブの間の毒性プロファイルの違いは、血液癌の管理において、T G R - 1 2 0 2 が免疫チェックポイント阻害剤、例えば P D - 1 抗体または P D - L 1 抗体と組み合わせて投与される場合に非常に重要である。

【 0 1 3 3 】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法およびキットに関して、T G R - 1 2 0 2 またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグは、約 2 0 0 ~ 約 1 2 0 0 m g / 日、約 4 0 0 ~ 約 1 0 0 0 m g / 日、約 5 0 0 ~ 約 8 0 0 m g / 日、約 5 0 0 ~ 約 1 0 0 0 m g / 日、約 6 0 0 ~ 約 8 0 0 m g / 日、約 6 0 0 ~ 約 1 0 0 0 m g / 日、約 6 0 0 m g / 日、約 7 0 0 m g / 日、約 8 0 0 m g / 日、約 9 0 0 m g / 日、約 1 0 0 0 m g / 日、または約 1 2 0 0 m g / 日の用量で投与される。

【 0 1 3 4 】

いくつかの実施形態では、T G R - 1 2 0 2、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグは、約 4 0 0 m g / 日 ~ 約 8 0 0 m g / 日の用量で投与される。いくつかの実施形態では、T G R - 1 2 0 2、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグは、約 4 0 0 m g / 日、約 6 0 0 m g / 日、または約 8 0 0 m g / 日の用量で投与される。当業者は、治療の過程の間、患者の臨床奏効率、副作用などに応じて、または治療のさまざまな段階（すなわち、導入、治療、または維持）の間に、T G R - 1 2 0 2（もしくはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ）の投薬量、および/または T G R - 1 2 0 2（またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ）の投与頻度が変わり得る（低下または増加される）ことを認識するであろう。

I I I . 抗 C D 2 0 抗体

【 0 1 3 5 】

本開示は、血液癌患者のための革新的な併用治療および治療レジメンを提供する。併用治療は、とりわけ、それを必要とする対象に治療有効量の少なくとも 1 つの抗 C D 2 0 抗体（例えば、ウブリツキシマブ）を投与することを含む。

【 0 1 3 6 】

CD20は、ヒトおよびマウスにおいて前B細胞および成熟末梢B細胞において主に発現される疎水性膜貫通リンタンパク質である。ヒトにおいて、CD20はまた、例えばほとんどの非ホジキンB細胞リンパ腫(NHL)およびB型慢性リンパ性白血病(B-CLL)など、ほとんどの成熟B細胞悪性疾患において強くかつ均一に発現される。CD20抗原は、造血幹細胞上または形質細胞上に発現することはない。

【0137】

抗CD20モノクローナル抗体は、B細胞疾患の治療のために開発されており、今後も開発が行われる。キメラ抗CD20モノクローナル抗体リツキシマブ(リツキサン(登録商標))は、多くのCD20陽性B細胞リンパ腫の標準的治療法となり、あらゆる腫瘍学的適応症について承認された最初のmAbであった。Demarest, S. J.ら、mAbs 3:338-351(2011年)。しかし、リツキシマブによる治療に対して不応性である患者、またはリツキシマブによる長期治療過程(単剤として、または化学療法レジメンと組み合わせる)において抵抗性を発する患者が相当数存在する。

10

【0138】

また、リツキシマブとは別に、例えば、ウブリツキシマブ(TG-1101)、オフアツムマブ(HuMax; Intracel)、オクレリズマブ、ヴェルツズマブ、GA101(オビヌツズマブ)、AME-133v(Applied Molecular Evolution)、オカラツズマブ(Mentrik Biotech)、PRO131921、トシツモマブ、イブリツモマブチウキセタン、hA20(Immunomedics, Inc.)、BLX-301(Biolex Therapeutics)、Reditux(Dr. Reddy's Laboratories)、およびPRO70769(国際出願第2004/056312号に記載)などの複数の他の抗CD20抗体も当該分野で公知である。

20

【0139】

リツキシマブは、CD20抗原に対して向けられた、遺伝子操作されているキメラマウス/ヒトモノクローナル抗体である。リツキシマブは、米国特許第5,736,137号では、「C2B8」と称されている抗体である。リツキシマブ抗体のアミノ酸配列およびチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞における組換え発現を介したその産生のための例示的な方法は、米国特許第5,736,137号に開示されており、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。リツキシマブは、非ホジキンリンパ腫を治療するために、1997年にFDAによって最初に承認された。リツキシマブは、リツキサン(登録商標)として市販されている。

30

【0140】

オフアツムマブは、抗CD20 IgG1 ヒトモノクローナル抗体である。試験により、オフアツムマブは、リツキシマブと比較して遅い速度でCD20から解離し、膜近位エピトープに結合することが示された。Zhangら、Mabs 1:326-331(2009年)。エピトープマッピングは、オフアツムマブが、リツキシマブによって標的化された位置と比較してCD20のN末端により近い位置にあるエピトープに結合し、抗原の細胞外ループを含むことを示している(同文献)。

【0141】

ウブリツキシマブ(UBX、UTX、TG-1101、TGTX-1101、Utuxin TM、LFB-R603、TG20、EMAB603としても知られている)は、CD20上の特異的でユニークなエピトープを標的とし、かつ臨床活性および効力の向上のためにバイオエンジニアリングされたモノクローナル抗体である。Miller, J.ら、Blood 120:アブストラクトNo. 2756(2012年); Deng, C.ら、J. Clin. Oncol. 31:アブストラクトNo. 8575(2013年); およびO'Connor, O. A.ら、「A phase I trial of ublituximab (TG-1101), a novel glycoengineered anti-CD20 monoclonal antibody (mAb) in B-cell non-Hodgkin lymphoma patients wi

40

50

th prior exposure to rituximab」, J. Clin. Oncol. 32: 5s (2014年), (suppl; アブストラクト No. 8524) を参照されたい。ウブリツキシマブは、米国特許第 9, 234, 045 号にも記載されている。ウブリツキシマブは強力な活性のために改変され、独特のアミノ酸配列を呈し低フコース含有量を可能にし、優れた抗体依存性細胞媒介性細胞傷害 (ADCC) を誘導するように設計された。ウブリツキシマブは、単剤として、および他の剤と組み合わせての両方で、様々な患者集団 (例えば、NHL、CLL) において研究されてきた。例えば、上記の O'Connorらは、単剤ウブリツキシマブがリツキシニンに曝された患者において十分に忍容性があり、活性であることを示した。第 I 相試験で、Lunning, M.ら、アメリカ血液学会年次総会および展示会、2015年12月5日～8日、アブストラクト No. 1538 は、ウブリツキシマブおよび TGR-1202 が再発性 / 難治性 B 細胞 NHL および 高リスク CLL において活性および好ましい安全性プロファイルを示したことを示した。また、第 II 相試験において、Sharman J.ら、American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition、2015年12月5～8日、アブストラクト No. 3980 は、イブリチニブと組み合わせたウブリツキシマブが再発性および / または難治性マントル細胞リンパ腫の患者において非常に活性であることを示した。

10

20

30

40

50

【0142】

好ましい実施形態では、本明細書に記載の方法 (およびキット) に使用される抗 CD 20 抗体は、ウブリツキシマブまたはウブリツキシマブと同じエピトープに結合する抗 CD 20 抗体である。特に好ましい実施形態では、抗 CD 20 抗体は、ウブリツキシマブである。

【0143】

いくつかの実施形態では、ウブリツキシマブは、配列番号 1、2 および 3 の配列の VH CDR 1、CDR 2、および CDR 3 領域、ならびに配列番号 6、7、8 の配列の VL CDR 1、CDR 2 および CDR 3 領域を含む。いくつかの実施形態では、ウブリツキシマブは、配列番号 4 の VH および配列番号 9 の VL を含む。

【0144】

ウブリツキシマブは、以下に示す抗体配列を含む：

【0145】

可変重鎖 (VH) CDR 1 : Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
r Asn (配列番号 1)

【0146】

可変重鎖 (VH) CDR 2 : Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp
p Thr (配列番号 2)

【0147】

可変重鎖 (VH) CDR 3 : Ala Arg Tyr Asp Tyr Asn Tyr
r Ala Met Asp Tyr (配列番号 3)

【0148】

可変重鎖 (VH) :

【0149】

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

Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Tyr Asp
 Tyr Asn Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser (配列番号4)

)

【0150】

定常重鎖：

【0151】

Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	
Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	
Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	10
Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	
Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	
His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	
Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	
Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	
Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	
Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	
Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	
Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	
Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	20
Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	
Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	
His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	
Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	
Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	
Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	
Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	
Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	
Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	30
Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	
Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	
Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	
Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	
Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	
Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	
Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	
Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	
Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	
Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	40

(配列番号5)

【0152】

可変軽鎖(VL)CDR1：Ser Ser Val Ser Tyr (配列番号6)

【0153】

可変軽鎖(VL)CDR2：Ala Thr Ser (配列番号7)

【0154】

可変軽鎖(VL)CDR3：Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro
 o Pro Thr (配列番号8)

【0155】

可変軽鎖 (V L) :

【 0 1 5 6 】

G l n I l e V a l L e u S e r G l n S e r P r o A l a I l e
 L e u S e r A l a S e r P r o G l y G l u L y s V a l T h r
 M e t T h r C y s A r g A l a S e r S e r S e r V a l S e r
 T y r M e t H i s T r p T y r G l n G l n L y s P r o G l y
 S e r S e r P r o L y s P r o T r p I l e T y r A l a T h r
 S e r A s n L e u A l a S e r G l y V a l P r o A l a A r g
 P h e S e r G l y S e r G l y S e r G l y T h r S e r T y r
 S e r P h e T h r I l e S e r A r g V a l G l u A l a G l u
 A s p A l a A l a T h r T y r T y r C y s G l n G l n T r p
 T h r P h e A s n P r o P r o T h r P h e G l y G l y G l y
 T h r A r g L e u G l u I l e L y s (配列番号 9)

10

【 0 1 5 7 】

定常軽鎖 :

【 0 1 5 8 】

T h r V a l A l a A l a P r o S e r V a l P h e I l e P h e
 P r o P r o S e r A s p G l u G l n L e u L y s S e r G l y
 T h r A l a S e r V a l V a l C y s L e u L e u A s n A s n
 P h e T y r P r o A r g G l u A l a L y s V a l G l n T r p
 L y s V a l A s p A s n A l a L e u G l n S e r G l y A s n
 S e r G l n G l u S e r V a l T h r G l u G l n A s p S e r
 L y s A s p S e r T h r T y r S e r L e u S e r S e r T h r
 L e u T h r L e u S e r L y s A l a A s p T y r G l u L y s
 H i s L y s V a l T y r A l a C y s G l u V a l T h r H i s
 G l n G l y L e u S e r S e r P r o V a l T h r L y s S e r
 P h e A s n A r g G l y G l u C y s (配列番号 10)

20

【 0 1 5 9 】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法およびキットにおいて、ウブリツキシマブは、約 450mg ~ 約 1200mg、約 500 ~ 約 1200mg、約 600 ~ 約 1200mg、約 500 ~ 約 1000mg、約 600 ~ 約 1000mg、約 600 ~ 約 900mg、約 500mg、約 600mg、約 700mg、約 800mg、または約 900mg の用量で投与される。特定の実施形態では、ウブリツキシマブは約 900mg の用量で投与される。

30

【 0 1 6 0 】

ウブリツキシマブは、約 1 ~ 9 週ごとに 1 回、約 1 週ごとに 1 回、約 1 週ごとに 2 回、約 2 週ごとに 1 回、約 3 週ごとに 1 回、約 4 週ごとに 1 回、約 5 週ごとに 1 回、約 6 週ごとに 1 回、約 7 週ごとに 1 回、約 8 週ごとに 1 回、または約 9 週ごとに 1 回、投与される。当業者であれば、患者の臨床奏効率、副作用などに依存して、ウブリツキシマブの投薬量および / またはウブリツキシマブの投与頻度が治療の過程の間で変化し得る (減少するまたは増加する) ことを理解するであろう。

40

【 0 1 6 1 】

いくつかの実施形態では、ウブリツキシマブは、約 4 ~ 7 週に 1 回、約 5 ~ 7 週に約 1 回、約 5 ~ 6 週に約 1 回、約 1 週ごとに 1 回、約 2 週ごとに 1 回、約 3 週ごとに 1 回、約 4 週ごとに 1 回、約 5 週ごとに 1 回、約 6 週ごとに 1 回、または約 7 週ごとに 1 回約 450 ~ 約 1200mg、約 450 ~ 約 1000mg、約 500 ~ 約 1200mg、約 500 ~ 約 1000mg、約 500 ~ 約 900mg、約 600 ~ 約 1200mg、約 600 ~ 約 1000mg、約 600 ~ 約 900mg、約 500mg、約 600mg、約 700mg、約 750mg、約 800mg、約 900mg、約 1000mg、約 1100mg、または約 1200mg の用量で治療期に投与される。

50

【0162】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法およびキットは、治療期の前に導入期を含む。導入期では、ウブリツキシマブは、約1～3週ごとに1回、約2～3週ごとに1回、約1～2週ごとに1回、約1週ごとに1回、約2週ごとに1回、または約3週ごとに1回約450～約1200mg、約450～約1000mg、約500～約1200mg、約500～約1000mg、約500～約900mg、約600～約1200mg、約600～約1000mg、約600～約900mg、約500mg、約600mg、約700mg、約800mg、約900mg、約1000mg、約1100mg、または約1200mgの用量で投与される。

【0163】

当業者は、ウブリツキシマブの投薬量および/またはウブリツキシマブの投与頻度が、治療期中および/または導入期中の患者の臨床奏効率、副作用などに応じて治療の過程の間で変化し得る（低下または増加される）ことを理解するであろう。

【0164】

いくつかの実施形態では、ウブリツキシマブは配合されおよび/または静脈内に、好ましくは注入によって投与される。

【0165】

いくつかの実施形態では、抗CD20抗体またはその断片は、ウブリツキシマブと同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体またはその断片は、CD20のアミノ酸N153～S179を含む配列に結合する。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体またはその断片は、CD20のアミノ酸N153～S179中の不連続エピトープに結合する。

【0166】

いくつかの実施形態では、抗CD20抗体またはその断片は、約 10^{-7} M未満、約 10^{-8} M未満または約 10^{-9} M未満の解離定数KDによって特徴付けられる親和性でCD20に結合する。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体またはその断片は、 10^{-10} ～ 10^{-9} Mの解離定数KDによって特徴付けられる親和性でCD20に結合する。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体またはその断片は、 0.7×10^{-9} Mの解離定数KDによって特徴付けられる親和性でCD20に結合する。抗体結合解離定数の文脈で使用されるように、用語「約」は、抗体親和性を測定するために利用される方法において固有の変動度を可能にする。例えば、使用される計器の精度のレベル、測定された試料の数に基づく標準誤差、および丸め誤差に応じて、用語「約 10^{-2} M」は、例えば0.05M～0.005Mを含むことができる。

【0167】

いくつかの実施形態では、抗CD20抗体は、Fc RIIII (CD16) に対して高い親和性を呈する。いくつかの実施形態では、CD16に対する抗体のFc領域の、その高い親和性の結果として、このような抗体は、IgGポリクローナル抗体によって、特に血清中に存在するIgGによって置換されることはない。いくつかの実施形態では、抗体は、例えばスキャチャード解析またはBIACore技術（非標識表面プラズモン共鳴に基づく技術）によって決定されるように、少なくとも $2 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ 、少なくとも $2 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$ 、 $2 \times 10^8 \text{ M}^{-1}$ または $2 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$ の親和性でCD16に結合する（例えば、マクロファージ上に発現する）。

【0168】

いくつかの実施形態では、抗CD20抗体はグリコエンジニアリングされている。本明細書で使用されるとき、「グリコエンジニアリングされた」抗CD20抗体は、抗体のFc領域中の糖分子（N-グリカン）が、例えば、エフェクター細胞上のFc受容体について抗体の親和性を増加させ、かつ/またはそのFc領域におけるその特異的な炭水化物含量を減少させるために、製造プロセスの間、遺伝子的に、酵素的に、化学的に改変されるか、もしくは操作されるか、または選択されていることを意味する。

【0169】

いくつかの実施形態では、抗CD20抗体は、そのFc領域において低フコース含量によって特徴付けられるグリコシル化パターンを呈する。例えば、いくつかの実施形態では、組成物は抗CD20抗体を含んでおり、この抗体は、Fc-グリコシル化部位に結合しているN-グリコシド結合糖鎖(Asn297、EU番号付け)を含み、本組成物の全抗体のN-グリコシド結合糖鎖において、フコース含量が65%未満、60%未満、55%未満、50%未満、45%未満、または40%未満である。いくつかの実施形態では、本組成物の全抗体のN-グリコシド結合糖鎖において、フコース含量は15~45%または20~40%である。

【0170】

いくつかの実施形態では、抗CD20抗体は強力なインビトロ抗体依存性細胞傷害(ADCC)を呈し、「ADCC最適化され」といえることができる。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体は、健康なドナー由来のナチュラルキラー(NK)細胞を用いて、50ng/mlの濃度で少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、または少なくとも約30%のADCCプラトーを産生する。ADCCを測定するための技術は当該分野で公知であり、例えば、Romeuf, C.ら, *British Journal of Haematology* 140:635-643(2008)に提供されている。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体は、健康なドナー由来のNK細胞を用いて50ng/mlの濃度で約35%のADCCプラトーを産生する。

10

【0171】

いくつかの実施形態では、抗CD20抗体は、NF- κ B活性を低下させることができる。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体はSNAIL発現を減少させることができる。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体はRIP活性を増加させることができる。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体はPTEN活性を増加させることができる。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体は、TRAIL-アポトーシスに対する細胞の感作を増加させることができる。

20

【0172】

いくつかの実施形態では、抗CD20抗体は、最適化されたFc-RIIIA(CD16)である。III型Fc受容体を活性化でき、特定のグリカン構造を有し得る抗体は、例えば、米国特許第7,931,895号に記載されており、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。したがって、いくつかの実施形態では、抗CD20抗体は、米国特許第7,931,895号に記載されているように、二分岐であり、かつ/またはオリゴマンノシドタイプのN-グリコシル化によりAsn297(EU番号付け)で修飾される。免疫系のエフェクター細胞の受容体CD16について強い親和性を有する抗体を産生する方法は、例えば、米国出願公開第2005/0271652号に記載され、その全体が参照により本明細書に組み込まれている。

30

【0173】

いくつかの実施形態では、抗CD20抗体は、高いADCC活性を有する。高いADCC活性を有する抗体を産生する方法は、例えば、その全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第7,713,524号に記載されている。

40

【0174】

したがって、いくつかの実施形態では、単離された抗体もしくはその抗原結合断片、多量体、または誘導体は、免疫グロブリン重鎖可変ドメイン(VHドメイン)を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなり、VHドメインのCDRのうちの少なくとも1つ(すなわち、1つ、2つまたは3つ)は、任意のアミノ酸配列を有し、このアミノ酸配列は、配列番号1、2または3のCDR1、CDR2、CDR3領域に対して、少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%一致しているか、または完全に一致しており、VHドメインを含む抗体またはその抗原結合断片は、特異的にまたは優先的にCD20に結合し得る。

【0175】

50

別の実施形態では、単離された抗体もしくはその抗原結合断片、多様体、または誘導体は、免疫グロブリン重鎖可変ドメイン（VHドメイン）を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなり、VHドメインのCDRのうちの少なくとも1つ（すなわち、1つ、2つまたは3つ）は、1つ、2つ、3つ、4つまたは5つの保存的アミノ酸置換を除き、配列番号1、2または3のCDR1、CDR2またはCDR3領域に対して同一のアミノ酸配列を有し、VHドメインを含む抗体もしくはその抗原結合断片、多様体、または誘導体の特異的にまたは優先的にCD20に結合することができる。

【0176】

別の実施形態では、単離された抗体もしくはその抗原結合断片、多様体、または誘導体は、配列番号4のVHアミノ酸配列と、少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%一致しているアミノ酸配列を有するVHドメインを含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなり、VHドメインを含む抗体もしくはその抗原結合断片、多様体、または誘導体は、特異的にまたは優先的にCD20に結合することができる。

10

【0177】

別の実施形態では、単離された抗体もしくはその抗原結合断片、多様体、または誘導体は、配列番号4および5を含む重鎖アミノ酸配列に、少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%一致しているアミノ酸配列を有する重鎖を含むか、またはそれらの重鎖から本質的になるか、それらの重鎖からなり、重鎖を含む抗体、その抗原結合断片、多様体、またはその誘導体は、特異的にまたは優先的にCD20に結合することができる。

20

【0178】

したがって、いくつかの実施形態では、単離された抗体もしくはその抗原結合断片、多様体、または誘導体は、免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン（VLドメイン）を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなり、VLドメインのCDRのうちの少なくとも1つ（すなわち、1つ、2つまたは3つ）は、任意のアミノ酸配列を有し、このアミノ酸配列は、配列番号6、7または8のCDR1、CDR2、CDR3領域に対して、少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%一致しているか、または完全に一致しており、VLドメインを含む抗体またはその抗原結合断片は、特異的にまたは優先的にCD20に結合し得る。

30

【0179】

別の実施形態では、単離された抗体もしくはその抗原結合断片、多様体、または誘導体は、免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン（VLドメイン）を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなり、VLドメインのCDRのうちの少なくとも1つ（すなわち、1つ、2つまたは3つ）は、1つ、2つ、3つ、4つまたは5つの保存的アミノ酸置換を除き、配列番号6、7または8のCDR1、CDR2またはCDR3領域に対して同一のアミノ酸配列を有し、VLドメインを含む抗体もしくはその抗原結合断片、多様体、または誘導体の特異的にまたは優先的にCD20に結合することができる。

【0180】

別の実施形態では、単離された抗体もしくはその抗原結合断片、多様体、または誘導体は、配列番号9のVLアミノ酸配列に対して少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一であるアミノ酸配列を有するVLドメインを含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなり、VLドメインを含む抗体もしくはその抗原結合断片、多様体、または誘導体は、特異的にまたは優先的にCD20に結合することができる。

40

【0181】

別の実施形態では、単離された抗体もしくはその抗原結合断片、多様体、または誘導体は、配列番号9および10を含む軽鎖アミノ酸配列と、少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%一致しているアミノ酸配列を有する軽鎖を含むか、本質的にそれらからなるか、

50

またはそれらからなり、軽鎖を含む抗体もしくはその抗原結合断片、多様体、または誘導体は、特異的にまたは優先的にCD20に結合することができる。

【0182】

いくつかの実施形態では、単離された抗体もしくはその抗原結合断片、多様体、または誘導体は、免疫グロブリン重鎖可変ドメイン（VHドメイン）および免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン（VLドメイン）を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなり、VHドメインのCDRのうちの少なくとも1つ（すなわち、1つ、2つまたは3つ）は、配列番号1、2または3のCDR1、CDR2またはCDR3領域に対して少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%同一であるか、完全に同一であるアミノ酸配列を有し、VLドメインのCDRのうちの少なくとも1つ（すなわち、1つ、2つまたは3つ）は、配列番号6、7または8のCDR1、CDR2またはCDR3領域に対して少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%同一であるか、完全に同一であるアミノ酸配列を有し、VHドメインおよびVLドメインを含む抗体またはその抗原結合断片は、特異的にまたは優先的にCD20に結合することができる。

10

【0183】

別の実施形態では、単離された抗体もしくはその抗原結合断片、多様体、または誘導体は、免疫グロブリン重鎖可変ドメイン（VHドメイン）および免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン（VLドメイン）を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなり、VHドメインのCDRのうちの少なくとも1つ（すなわち、1つ、2つまたは3つ）は、1つ、2つ、3つ、4つまたは5つの保守的アミノ酸置換を除き、配列番号1、2または3のCDR1、CDR2またはCDR3領域に対して同一のアミノ酸配列を有し、VLドメインのCDRのうちの少なくとも1つ（すなわち、1つ、2つまたは3つ）は、1つ、2つ、3つ、4つまたは5つの保守的アミノ酸置換を除き、配列番号6、7または8のCDR1、CDR2またはCDR3領域に対して同一のアミノ酸配列を有し、VHおよびVLドメインを含む抗体もしくはその抗原結合断片、多様体、または誘導体が特異的にまたは優先的にCD20に結合することができる。

20

【0184】

いくつかの実施形態では、抗CD20抗体もしくはその抗原結合断片、多様体、または誘導体は、配列番号1、2および3の配列のVH CDR1、CDR2およびCDR3領域、ならびに配列番号6、7および8のVL CDR1、CDR2、およびCDR3領域を含む。

30

【0185】

別の実施形態では、単離された抗体もしくはその抗原結合断片、多様体、または誘導体は、VHドメインおよびVLドメインを含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなり、VHは、配列番号4のVHアミノ酸配列に対して、少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%同一であるアミノ酸配列を有し、VLドメインは、配列番号9のVLアミノ酸配列に対して、少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%同一であるアミノ酸配列を有し、VHドメインおよびVLドメインを含む抗体もしくはその抗原結合断片、多様体、または誘導体が特異的にまたは優先的にCD20に結合することができる。

40

【0186】

いくつかの実施形態では、抗CD20抗体またはその抗原結合断片は、配列番号4のVHおよび配列番号9のVLを含む。

【0187】

いくつかの実施形態では、抗CD20抗体またはその抗原結合断片は、配列番号4のVHおよび配列番号9のVLを含む抗体と同じエピトープに結合する。

【0188】

別の実施形態では、単離された抗体もしくはその抗原結合断片、多様体、または誘導体

50

は、重鎖および軽鎖を含むか、またはそれらから本質的になるか、それらからなり、重鎖は、配列番号 4 および 5 を含む重鎖アミノ酸配列に、少なくとも 80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 % または 100 % 一致しているアミノ酸配列を有し、軽鎖は、配列番号 9 および 10 を含む軽鎖アミノ酸配列に、少なくとも 80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、または 100 % 一致しているアミノ酸配列を有し、重鎖および軽鎖を含む抗体もしくはその抗原結合断片、多様体、または誘導体は、特異的にまたは優先的に CD 20 に結合することができる。

【0189】

いくつかの実施形態では、抗 CD 20 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 4 および 5 を含む重鎖ならびに配列番号 9 および 10 を含む軽鎖を含む。

10

【0190】

いくつかの実施形態では、抗 CD 20 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 4 および配列番号 5 を含む抗体と同じエピトープに結合する。

【0191】

いくつかの実施形態では、抗 CD 20 抗体は、ウブリツキシマブである。

【0192】

いくつかの実施形態では、抗 CD 20 抗体は、EMAB 603 であり（その全体が参照により本明細書に組み込まれる国際出願第 2006/064121 号を参照されたい）、クローン R603-12D11 によって産生され、受託番号 CNCM I-3529 で Collection Nationale des Cultures de Microorganismes に寄託された。

20

【0193】

いくつかの実施形態では、抗 CD 20 抗体は、ラットハイブリドーマ YB2/0 細胞株（細胞 YB2/3HL.P2.G11.16Ag.20、American Type Culture Collection (ATCC) に ATCC 番号 CRL-1662 にて登録）で産生される。

【0194】

CD 20 に特異的に結合し、かつ所望の活性を保持することができる抗体の正確な化学構造は、複数の要因に依存する。イオン化可能なアミノ基およびカルボキシル基が分子中に存在するので、特定のポリペプチドは、酸性または塩基性の塩として、または中性の形態で得ることができる。適切な環境条件に置かれたときにその生物学的活性を保持するこうした調製物は全て、本明細書で使用される抗 CD 20 抗体の定義に含まれる。さらに、抗体の一次アミノ酸配列は、糖部分を用いた誘導体化（グリコシル化）によって、または脂質、リン酸、アセチル基などの他の補助分子によって増強され得る。この配列はまた、糖類とのコンジュゲーションによって増強することもできる。こうした増強の特定の態様は、産生宿主の翻訳後プロセッシングシステムによって達成され、他のこうした修飾は、インビトロで導入することができる。いずれにしても、こうした修飾は、抗 CD 20 抗体の所望の特性が破壊されない限り、本明細書で使用される抗 CD 20 抗体の定義に含まれる。こうした修飾は、種々のアッセイにおいて、ポリペプチドの活性を増強するか、または減少させることによって、活性に定量的または定性的に影響を与えることが期待される。さらに、鎖中の個々のアミノ酸残基は、酸化、還元または他の誘導体化によって修飾することができ、ポリペプチドを切断して活性を保持する断片を得ることができる。所望の特性（例えば、CD 20 に対する結合特異性）を破壊することのないこうした改変により、本明細書で使用される対象の抗 CD 20 抗体の定義からポリペプチド配列が除去されることはない。

30

40

【0195】

当該技術は、ポリペプチド多様体の調製および使用に関する実質的な指針を提供する。抗 CD 20 結合分子、例えば、抗体もしくはその抗原結合断片、多様体、または誘導体を調製する際に、当業者は、天然タンパク質のヌクレオチドまたはアミノ酸配列に対する修

50

飾により、医薬組成物の治療活性構成成分としての使用に適した多様体となるかを容易に判断できる。

【0196】

フレームワーク領域にのみ、または抗体分子のCDR領域にのみ突然変異を導入することが可能である。導入された突然変異は、サイレントまたはニュートラルミスセンス突然変異、すなわち、抗原に結合する抗体の能力に影響を及ぼさないか、またはほとんど影響を及ぼさない突然変異であり得る。これらのタイプの突然変異は、コドン使用を最適化するため、またはハイブリドーマの抗体産生を改善するために有用であり得る。あるいは、非ニュートラルなミスセンス突然変異は、抗原に結合する抗体の能力を変えることができる。最もサイレントでニュートラルなミスセンス突然変異の位置は、フレームワーク領域内にある可能性が高く、ほとんどの非ニュートラルミスセンス突然変異の位置は、CDR内にある可能性が高いが、これは絶対要件ではない。当業者は、抗原結合活性の改変または結合活性の改変（例えば、抗原結合活性の改善または抗体特異性の変化）がないなどの所望の特性を有する突然変異分子を設計および試験することができるであろう。突然変異誘発後、コードされたタンパク質を日常的に発現させることができ、コードされたタンパク質の機能的活性および/または生物学的活性（例えば、CD20ポリペプチドの少なくとも1つのエピトープに免疫特異的に結合する能力）は、本明細書に記載の技術、または当技術分野で公知のルーティンの修飾技術を用いて決定することができる。

10

【0197】

特定の実施形態では、抗CD20抗体は、少なくとも1つの最適化された相補性決定領域（CDR）を含む。「最適化されたCDR」は、CDRが、最適化されたCDRを含む抗CD20抗体に付与される持続しているか、または改善された結合親和性および/または抗CD20活性に基づいて選択された、修飾され、かつ最適化された配列であることを意図する。「抗CD20活性」としては、例えば、CD20に関連する、B細胞のアポトーシスを誘導する能力、B細胞（例えば、CLL細胞）に対するADCCを誘導する能力、NK-B活性を阻害する能力、Snail発現を阻害する能力、RKIPを抑制する能力、PTENを抑制する能力、腫瘍細胞をTRAIL-アポトーシスに対して感作させる能力など、CD20に関連する活性の1つ以上を変調する活性、またはCD20に関連する任意の他の活性を挙げることができる。このような活性は、例えば、Baritaki, S., et al., Int. J. Oncol. 38: 1683-1694 (2011年)に記載されており、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。修飾には、CDR内でのアミノ酸残基の置換を伴ってもよく、これにより、抗CD20抗体がCD20抗原に対する特異性を保持し、改善された結合親和性および/または改善された抗CD20活性を有するようになる。

20

30

【0198】

ある種の抗CD20抗体またはその抗原結合断片では、定常領域ドメインのうちの1つ以上の少なくとも一分画が欠失されているか、そうでなければ改変されて、これにより、ほぼ同じ免疫原性の全体的に改変されていない抗体と比較して、エフェクター機能、非共有結合により二量体化する能力、腫瘍部位に局在化する能力の増加、血清半減期の減少、または血清半減期の増加など、所望の生化学的特徴をもたらすようになる。例えば、特定の抗体は、免疫グロブリン重鎖に類似しているが、1つ以上の重鎖ドメインの少なくとも一部分を欠いているポリペプチド鎖を含むドメイン欠失抗体である。例えば、ある種の抗体では、修飾された抗体の定常領域の1つのドメイン全体が欠失し、例えば、CH2ドメインの全部または一部分が欠失している。

40

【0199】

ある種の抗CD20抗体またはその抗原結合断片では、当該分野で公知の技術を用いてFc部分を突然変異させてエフェクター機能を低下させることができる。例えば、定常領域の修飾を用いて、ジスルフィド結合またはオリゴ糖部分を修飾することができ、これにより、抗原特異性または抗体柔軟性の増大により生じる、局在化の向上が可能になる。その結果得られた生理学的プロファイル、バイオアベイラビリティおよび他の生化学的修飾

50

効果は、過度の実験をせずに周知の免疫学的技術を用いて容易に測定し、かつ定量することができる。

【0200】

特定の実施形態では、抗CD20抗体またはその抗原結合断片が、治療される動物において、例えばヒトにおいて有害な免疫応答を誘発することはない。一実施形態では、抗CD20抗体またはその抗原結合断片は、当技術分野で認識されている技術を使用してその免疫原性を低下させるように修飾されてもよい。例えば、抗体は、ヒト化、霊長類化、脱免疫化させることができるか、またはキメラ抗体を作製することができる。これらのタイプの抗体は、親抗体の抗原結合特性を保持しているかまたは実質的に保持している非ヒト抗体、典型的にはマウス抗体または霊長類抗体に由来するが、ヒトにおいては免疫原性が低い。これは、(a)非ヒト可変ドメイン全体をヒト定常領域上にグラフトしてキメラ抗体を生成すること、(b)非ヒト相補性決定領域(CDR)のうちの1つ以上の少なくとも一部分を、重要なフレームワーク残基の保持を伴って、または伴わないで、ヒトフレームワークおよび定常領域にグラフトすること、または(c)非ヒト可変ドメイン全体を移植するが、表面残基を置換することによりそれらをヒト様部位で「覆うこと(cloaking)」など、様々な方法で達成され得る。このような方法は、Morrison, S. L.ら、Proc. Natl. Acad. Sci. 81: 6851-6855 (1984); Morrison, S. L.ら、Adv. Immunol. 44: 65-92 (1988年); Verhoevenら、Science 239: 1534-1536 (1988年); Padlan, E. A., Molec. Immun. 28: 489-498 (1991年); Padlan, E. A., Molec. Immun. 31: 169-217 (1994年)、および米国特許第5,585,089号、同第5,693,761号、同第5,693,762号、および同第6,190,370号に開示されており、これらは全て、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

10

20

【0201】

抗体またはその抗原結合断片の修飾形態は、当技術分野で公知の技術を使用して、全前駆体または親抗体全体から作製され得る。

【0202】

抗CD20抗体またはその抗原結合断片は、当技術分野で公知の技術を用いて作製または製造することができる。特定の実施形態では、抗体分子またはその断片は「組換えにより產生される」、すなわち組換えDNA技術を用いて產生される。抗CD20抗体またはそれらの断片は、ポリクローナル抗体の生成またはモノクローナル抗体の調製(例えば、ハイブリドーマまたはファージディスプレイによる)など、当技術分野で公知の任意の適切な方法によって生成することができる。

30

【0203】

様々な宿主-発現ベクター系を利用して、抗体分子を発現させることができる。宿主細胞は、重鎖由来ポリペプチドをコードする第1のベクターおよび軽鎖由来ポリペプチドをコードする第2のベクターの2つの発現ベクターで同時トランスフェクトすることができる。2つのベクターは、重鎖ポリペプチドおよび軽鎖ポリペプチドの同等の発現を可能にする同一の選択可能なマーカを含むことができる。あるいは、重鎖ポリペプチドおよび軽鎖ポリペプチドの両方をコードする単一のベクターを使用することができる。このような状況では、軽鎖を、有利にも、重鎖の前に配置することで、過剰の毒性のない重鎖を回避する(Proudfoot, Nature 322: 52 (1986年); Kohler, PNAS 77: 2197 (1980年))。宿主細胞はまた、重鎖由来ポリペプチドおよび軽鎖由来ポリペプチドをコードする単一のベクターでトランスフェクトされ得る。重鎖および軽鎖のコード配列は、cDNAまたはゲノムDNAを含み得る。

40

【0204】

発現ベクター(複数可)は、従来技術によって宿主細胞に移入され得、次いでトランスフェクトされた細胞は、従来技術によって培養されて、抗体を產生する。したがって、抗体またはその重鎖もしくは軽鎖をコードし、異種プロモーターに作動可能に連結される、

50

ポリヌクレオチドを含有する宿主細胞が提供される。二重鎖抗体を発現させるための特定の実施形態では、重鎖および軽鎖の両方をコードするベクターは、免疫グロブリン分子全体を発現させるために宿主細胞において同時発現され得る。

【0205】

宿主発現系は、対象のコード配列が産生され、その後に精製され得るビヒクルを表すが、適切なヌクレオチドコード配列で形質転換またはトランスフェクトされたときに、*in situ*においてCD20抗体を発現し得る細胞も表す。これらには、組換えバクテリオファージDNA、プラスミドDNA、または抗体コード配列を含むコスミドDNA発現ベクターで形質転換された細菌（例えば、大腸菌、枯草菌）などの微生物、抗体コード配列を含む組換え酵母発現ベクターで形質転換された酵母（例えば、サッカロミセス、ピチア）、抗体コード配列を含む組換えウイルス発現ベクター（例えば、バキュロウイルス）に感染した昆虫細胞系、組換えウイルス発現ベクター（例えば、カリフラワーモザイクウイルス、CaMV、タバコモザイクウイルス、TMV）に感染しているか、または抗体コード配列を含む組換えプラスミド発現ベクター（例えば、Tiプラスミド）で形質転換されていた植物細胞系、または哺乳動物細胞のゲノム由来のプロモーター（例えばメタロチオネインプロモーター）もしくは哺乳動物ウイルス由来のプロモーター（例えばアデノウイルス後期プロモーター、ワクシニアウイルス7.5Kプロモーター）を含む、組換え発現構築物を有する哺乳動物細胞系（例えばCOS、CHO、BLK、293、3T3細胞）、が挙げられるが、これらに限定されない。組換え抗体分子の発現のために、例えば、完全な組換え抗体分子の発現のために、大腸菌などの細菌細胞、または真核細胞が使用される。例えば、ヒトサイトメガロウイルス由来の主要な中間初期遺伝子プロモーターエレメントなどのベクターと共に、チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO）などの哺乳動物細胞は、抗体の有効な発現系である（Cockettら、Bio/Technology 8:2（1990年））。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体は、CHO細胞ではない宿主細胞において産生される。

【0206】

一旦、抗体が組換え発現されると、例えば、クロマトグラフィー（イオン交換、親和性、特にプロテインA後の特異的抗原に対する親和性、およびサイズ排除カラムクロマトグラフィー）、遠心分離、示差溶解度、またはタンパク質の精製のための任意の他の標準技術など、免疫グロブリン分子を精製するための当技術分野で公知の任意の方法によって精製され得る。

【0207】

いくつかの実施形態では、抗CD20抗体は、YB2/0（ATCC CRL-1662）などのラットハイブリドーマ細胞株によって産生される。

IV. 抗PD-1抗体または抗PD-L1抗体

A. 抗PD-1抗体

【0208】

本開示は、血液癌患者のための革新的な併用治療および治療レジメンを提供する。併用治療は、とりわけ、それを必要とする対象に治療有効量の少なくとも1つの抗PD1抗体（例えば、ペムブロリズマブ）を投与することを含む。

【0209】

プログラム死受容体-1（PD-1）は、抗原刺激T細胞、ならびにB細胞、単球、およびNK細胞上に発現される細胞表面受容体である。正常組織では、T細胞上のPD-1は、T細胞による自己寛容を可能にする免疫調節受容体-リガンドシステムの一部として作用し、正常組織を傷害する可能性がある自己免疫および過剰な免疫応答を防ぐ。PD-1がそのリガンドであるPD-L1およびPD-L2（造血細胞および実質細胞で広く発現される）によって結合されない場合、T細胞は、T細胞受容体特異的シグナル伝達に正常な免疫応答で応答する。しかし、PD-L1またはPD-L2によるPD-1の結合は、T細胞増殖、サイトカイン放出、および細胞毒性を阻害することによって免疫応答を抑制する（例えば、Brusa, D.ら、Haematologica. 98:953-

963(2013年)を参照されたい)。PD-1受容体-リガンド経路は、腫瘍細胞によるPD-L1および/またはPD-L2の発現を介して腫瘍抗原反応性細胞傷害性T細胞を不活性化することによって免疫監視を回避するために腫瘍によって使用される。腫瘍がPD-1受容体-リガンド経路を「ハイジャックする」ときに、新生物細胞が増殖可能になる。

【0210】

本明細書に記載の方法(およびキット)に好適である抗PD-1抗体は、高い特異性および親和性でPD-1に結合し、PD-L1および/またはPD-L2の結合をブロックし、かつ/またはPD-1シグナル伝達経路の免疫抑制効果を阻害するものを含む。

【0211】

本明細書に開示される実施形態のいずれにおいても、抗PD-1抗体は、PD-1受容体に結合しリガンド結合の阻害および免疫システムの上方制御において全抗体の機能特性と同様の機能特性を呈する、抗原結合部分または断片を含む。特定の実施形態では、抗PD-1抗体もしくはその抗原結合部分は、キメラ、ヒト化、もしくはヒトモノクローナル抗体、またはその一部である。特定の実施形態では、抗体はヒト化抗体である。他の実施形態では、抗体はヒト抗体である。IgG1、IgG2、IgG3、またはIgG4アイソタイプの抗体を使用できる。

【0212】

いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体またはその抗原結合部分は、ヒトIgG1またはIgG4アイソタイプのものである重鎖定常領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、ヒトカッパまたはラムダ定常領域である軽鎖定常領域を含む。他の実施形態では、抗PD-1抗体またはその抗原結合部分は、モノクローナル抗体またはその抗原結合部分である。

【0213】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法(およびキット)で使用される抗PD-1抗体は、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、またはビジリズマブである。

【0214】

いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体は、ニボルマブ(商品名OPDIVO(登録商標)、以前は5C4、BMS-936558、MDX-1106、またはONO-4538と呼ばれていた)である。ニボルマブは、完全にヒト化されたIgG4(S228P)PD-1抗体であり、PD-1リガンド(PD-L1およびPD-L2)との相互作用を選択的に妨げ、それによって抗腫瘍T細胞機能の下方制御をブロックする(米国特許第8,008,449号、国際出願第2006/121168号、Wangら、Cancer Immunol Res. 2:846-56(2014年)、Toporian, S.L.ら、N Engl J Med 366:2443-2454(2012年)、Toporian, S.L.ら、Current Opinion in Immunology 24:207-212(2012年)、Topalian, S.L.ら、J Clin Oncol 31(suppl):3002(2013年))。ニボルマブは、切除不能なまたは転移性の黒色腫、転移性扁平上皮非小細胞肺癌、進行性腎細胞癌、および古典的ホジキンリンパ腫の患者の治療として米国FDAにより承認されている。

【0215】

ペムブロリズマブ(商品名KEYTRUDA(登録商標);ランブロリズマブおよびMK-3475としても公知である)は、PD-1に対して向けられたヒト化モノクローナルIgG4カッパ抗体である。Hamid, O.ら、N Engl J Med 369:134-144(2013年)。ペムブロリズマブは、例えば、米国特許第8,354,509号および第8,900,587号ならびに国際公開第2009/114335号に記載されている。ペムブロリズマブは、進行性黒色腫、非小細胞肺癌、および頭頸部扁平上皮癌の患者の治療のために、米国FDAにより承認されている。例えば、Poole, R.M., Drugs 74:1973-1981(2014年)を参照されたい。好ましい実施形態では、本明細書に記載の方法(およびキット)で使用される抗PD-1抗体

10

20

30

40

50

は、ペムブロリズマブである。

【0216】

ピジリズマブ(CT-011およびMDV9300としても公知である)は、PD-1に結合するヒト化IgG1カップモノクローナル抗体である。ピジリズマブは、癌および感染症の治療のためにMedivationによって開発中である。ピジリズマブは、例えば、米国特許第8,686,119(B2)号、国際出願第2013/014668(A1)号、国際出願第2009/101611号、Berger、Rら、Clinical Cancer Research 14:3044-3051(2008年)、およびArmand、Pら、J Clin Oncol 31:4199-4206(2013年)に記載されている。

10

【0217】

理論に拘束されることを望むものではないが、CLLなどの血液癌は、細胞死を回避し腫瘍生存を促進するために免疫調節不全を利用すると考えられている。前臨床データは、CLLクローン(B調節免疫表現型)およびCLLにおけるT細胞レパトリの両方におけるPD-1シグナル伝達の重要性を実証する。Ringelstein-Harlev, S.ら、Blood 124:3319(2014年)を参照されたい。したがって、抗PD-1抗体(例えば、ペムブロリズマブ)は、直接CLLクローンを治療的に標的とすることができ、またCLLが免疫監視を免れられるようにする宿主T細胞機能における欠陥を修正することもできる。

20

【0218】

2つの研究からの近年のデータは、ホジキンリンパ腫およびB細胞リンパ球増殖性疾患を有する前治療を受けた重度の患者の治療におけるペムブロリズマブおよびニボルマブの両方の活性および可能性を実証した。Moskowitz, C.H.ら、「PD-1 blockade with the monoclonal antibody pembrolizumab(MK-3475)in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure: preliminary results from a phase 1b study(KEYNOTE-013)」Blood 124:290(2014年)およびLesokhin, A.M.ら、「Preliminary Results of a Phase I Study of Nivolumab(BMS-936558)in Patients with Relapsed or Refractory Lymphoid Malignancies」Blood 124:291(2014年)を参照されたい。

30

【0219】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法(およびキット)において、ペムブロリズマブは、約2~4週ごとに1回、または約3~4週ごとに1回、約2週ごとに1回、約3週ごとに1回、または約4週ごとに1回約100~約300mg、約100~約200mg、約100mg、約150mg、約200mg、約250mg、または約300mgの投薬量の範囲で投与される。当業者であれば、ペムブロリズマブの投薬量および/またはペムブロリズマブの投与頻度は、患者の臨床奏効率、副作用などに応じて治療の過程の間に、または治療のさまざまな段階(導入、治療、または維持)の間に、変化し得る(低下または増加される)ことを理解するであろう。

40

【0220】

いくつかの実施形態では、ペムブロリズマブは、配合されおよび/または静脈内に、好ましくは注入によって投与される。

【0221】

本明細書に記載の方法およびキットには、例えば、AMP 514(Amplimmune)、PDR-001(Novartis)、MED1-0690(AMP-514としても公知である)(MedImmune LLC)、SHR-1210(Incyte Corp.)、REGN-2810(Regeneron Pharmaceutical

50

als、Inc.)、PF-06801591 (Pfizer)、TSR-042 (ANB011としても公知である) (Tesarro、Inc.)、BGB-A317 (Beigene、Ltd.)、およびJS001 (Shanghai Junshi Bioscience Co., Ltd.)などの他の抗PD-1抗体を使用できる。

【0222】

いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体は、AMP-224 (Amplimmune; B7-DCIgとしても公知である)である。AMP-224は、例えば、国際公開第2010/027827号および国際公開第2011/066342号に開示されている。AMP-224は、PD-1およびB7-H1の間の相互作用をブロックするPD-L2Fc融合タンパク質である。

10

【0223】

本発明の方法およびキットにおいて使用できる他の抗PD-1抗体は、米国特許第8,609,089号、米国特許第2010/028330号、および米国特許公開第2012/0114649号に記載される。

B. 抗PD-L1抗体

【0224】

本開示は、血液悪性腫瘍患者のための革新的な併用治療および治療レジメンを提供する。併用治療は、とりわけ、それを必要とする対象に治療有効量の少なくとも1つの抗PD-L1抗体を投与することを含む。PD-L1は、PD-1受容体の主要リガンドである。抗PD-1抗体および抗PD-L1抗体は、同じシグナル伝達経路を標的とし、腎細胞癌(RCC)を含む、種々の癌において同様の有効性レベルを呈することが臨床試験で示されている(Brahmer, J. R.ら、N Engl J Med 366:2455-2465 (2012年); Topalian, S. L.ら、N Engl J Med 366:2443-2454 (2012a); 国際出願第2013/173223号を参照されたい)ので、抗PD-L1抗体は、本明細書に開示される方法(およびキット)のいずれにおいても、抗PD-1抗体の代わりに使用できる。

20

【0225】

PD-L1(以前のB7-H1)は、抗原提示細胞(「APC」)および活性化T細胞を含む多くの細胞型上で発現されるB7ファミリーメンバーである(Yamazaki, T.ら、J Immunol. 169:5538-5545 (2002年))。PD-L1は、PD-1(CD279)およびB7-1の両方に結合する。PD-L1によるT細胞発現B7-1の結合およびB7-1によるT細胞発現PD-L1の結合の両方が、T細胞阻害をもたらす(Butte, M. J.ら、Immunity 27:111-122 (2007))。他のB7ファミリーメンバーと同様に、PD-L1もまたT細胞に共刺激シグナルを提供し得るというエビデンスもある(Subudhi, S. K.ら、J Clin. Invest. 113:694-700 (2004年)、Tamura, H.ら、Blood 97:1809-1816 (2001年))。さらに、細胞表面上のPD-L1の発現はまた、IFN-刺激を介して上方制御されることも示されている。

30

【0226】

PD-1とそのリガンドパートナーPD-L1(B7-H1; CD274)およびPD-L2(B7-DC; CD273)との相互作用は、T細胞活性化の調節に関与する重要な負の共刺激シグナル伝達経路である。PD-1は、T細胞、B細胞、ナチュラルキラーT(NKT)細胞、活性化単球、および樹状細胞(DC)上で発現され得る。PD-1は、活性化されたヒトCD4⁺、およびCD8⁺T細胞、B細胞および骨髓細胞により発現されるが、刺激されていないヒトCD4⁺、およびCD8⁺T細胞、B細胞および骨髓細胞によっては発現されない。Nishimura, H.ら、Int. Immunol. 8:773-780 (1996年); Boettler, T.ら、J Virol. 80:3532-3540 (2006年)。(i)エクソン2、(ii)エクソン3、(iii)エクソン2および3、または(iv)エクソン2~4などを欠く転写物を含む、活性化ヒトT細胞からクローニングされたPD-1の少なくとも4つの多様体が存在する。Ni

40

50

elsen, C.ら、Cell. Immunol. 235: 109 - 116 (2005年)。

【0227】

正常なヒト組織は、扁桃腺、胎盤、ならびに肺および肝臓におけるマクロファージ様細胞のわずかな画分を除いて、それらの細胞表面上にPD-L1タンパク質をほとんど発現せず、通常の生理的条件下では、PD-L1 mRNAは緊密な転写後調節下にあることを示唆している。対照的に、PD-L1タンパク質は、さまざまなヒトの癌の細胞表面上に豊富に発現される。Chen, L.およびHan, X., J. Clin. Invest. 125: 3384 - 3391 (2015年)。

【0228】

PD-L2の発現は、一方で、PD-L1よりもさらに制限されている。例えば、PD-L2は、DC、マクロファージ、および骨髄由来肥満細胞上で誘導的に発現される。

【0229】

さらに、いくつかの研究は、PD-1とは関係のないPD-L1の受容体を示す。B7.1も、PD-L1の結合パートナーとして同定されている。Butte, M. J.ら、Immunity 27: 111 - 122 (2007年)。化学的架橋の研究は、PD-L1およびB7.1が、それらのIgV様ドメインを介して相互作用し得ることを示唆している。B7.1: PD-L1相互作用は、T細胞への阻害シグナルを誘導し得る。B7.1によるCD4⁺T細胞上のPD-L1のライゲーション、またはPD-L1によるCD4⁺T細胞上のB7.1のライゲーションは、阻害シグナルを送達する。CD28およびCTLA-4を欠くT細胞は、抗CD3+B7.1被覆ビーズにより刺激されたときに、増殖およびサイトカイン産生の減少を示す。B7.1に対する全ての受容体を欠くT細胞(すなわち、CD28、CTLA-4およびPD-L1)では、T細胞増殖およびサイトカイン産生は、抗CD3+B7.1被覆ビーズによってもはや阻害されなかった。これは、B7.1が、CD28およびCTLA-4の非存在下で、T細胞上のPD-L1を介して特異的に作用することを示している。同様に、PD-1を欠くT細胞は、抗CD3プラスPD-L1被覆ビーズの存在下で刺激された場合に、増殖およびサイトカイン産生の減少を示し、T細胞上のB7.1に対するPD-L1のライゲーションの阻害効果を実証した。T細胞がPD-L1に対する既知の受容体を全て欠く(すなわち、PD-1およびB7.1がない)場合、T細胞の増殖は、抗CD3プラスPD-L1被覆ビーズによってもはや損なわれなかった。したがって、PD-L1は、B7.1またはPD-1のいずれかを介してT細胞に対して阻害効果を発揮できる。

【0230】

PD-L1発現は、ヒトの肺癌、卵巣癌、および結腸癌、ならびに種々の骨髄腫を含む、いくつかのマウスおよびヒトの癌において見出されている(Iwai, Y.ら、PNAS 99: 12293 - 12297 (2002年); Ohgashi, Y.ら、Clin Cancer Res 11: 2947 - 2953 (2005年))。PD-L1は、抗原特異的T細胞クローンのアポトーシスを増加させることによって、腫瘍免疫において役割を果たすことが示唆されている(Dong, H.ら、Nat Med 8: 793 - 800 (2002年))。

【0231】

本発明の方法(およびキット)において使用できる抗PD-L1抗体およびその機能的断片は、これらに限定されないが、抗体依存性細胞傷害(ADCC)活性を有すること、抗腫瘍作用を有すること、PD-1へのPD-L1の結合を阻害すること、およびPD-1が媒介するT細胞活性化の阻害を防止することを含む、癌または悪性疾患を治療するための様々な機能的特性を有する。

【0232】

さらに、PD-1、B7.1、またはその両方と相互作用することをブロックすることを含む、PD-L1を介するシグナル伝達の拮抗作用の結果として、開示される抗体および機能的断片は、PD-L1が負の共刺激シグナルをT細胞および他の抗原提示細胞に送

10

20

30

40

50

るのを妨げ、これにより、抗腫瘍免疫、ならびに癌および悪性疾患に対する免疫学的防御を増強する。

【0233】

P D - L 1 抗体は、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト抗体、部分的または完全ヒト化抗体、および/または組換え抗体であってよい。例えば、いくつかの実施形態では、抗 P D - L 1 抗体は、ポリクローナル抗体またはその P D - L 1 結合機能的断片である。いくつかの実施形態では、抗 P D - L 1 抗体は、モノクローナル抗体またはその P D - L 1 結合機能的断片である。いくつかの実施形態では、抗体およびその機能的断片は、ヒト、カニクイザル、および/またはマウスの P D - L 1 を結合できる。

10

【0234】

ポリクローナル抗体は、選択された動物を P D - L 1 抗原で免疫すること、動物から血清を収集すること、および血清から抗体を単離することおよび/または精製することを含む、当技術分野において公知の方法によって得ることができる。モノクローナル抗体 (m A b) は、当技術分野で公知の方法、例えば、抗体産生細胞を不死化細胞と融合してハイブリドーマを得ること、および/またはコンビナトリアル抗体ライブラリー技術を用いて免疫化した動物の骨髄および脾臓細胞から抽出した m R N A から m A b を生成することによって得ることができる。組換え抗体は、当技術分野で公知の方法によって、例えば、ファージまたは酵母提示技術を使用して、かつ/または抗体ポリペプチドを発現または共発現することによって得ることができる。抗体を作製するための他の技術は、当技術分野で公知であり、本明細書に記載される方法において使用される抗体を得るために使用してよい。

20

【0235】

本明細書で使用される用語「P D - L 1 結合機能的断片」または「機能的断片」は、P D - L 1 に結合する能力を保持する抗 P D - L 1 抗体の1つ以上の断片を指す。結合断片の例としては、(i) F a b 断片 (V L 、 V H 、 C L 、 および C H 1 ドメインからなる一価の断片) 、 (i i) F (a b ') 2 断片 (ヒンジ領域でジスルフィド架橋によって連結される2つの F a b 断片を含む二価の断片) 、 (i i i) F d 断片 (V H ドメインおよび C H 1 ドメインを含む) 、 (i v) F v 断片 (抗体の単一の腕の V L ドメインおよび V H ドメインを含む) 、 (v) d A b 断片 (V H ドメインを含む) 、 および (v i) 単離された相補性決定領域 (C D R) 、 例えば、 V H C D R 3 が挙げられる。他の例としては、一本鎖 F v (s c F v) 構築物が挙げられる。例えば、Bird, R. E. ら、Science 242: 423 - 426 (1988 年) ; Huston, J. S. ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 5879 - 5883 (1988 年) を参照されたい。他の例としては、以下を含む P D - L 1 結合ドメイン免疫グロブリン融合タンパク質が挙げられる。(i) 免疫グロブリンヒンジ領域ポリペプチドに融合された P D - L 1 結合ドメインポリペプチド (重鎖可変領域、軽鎖可変領域、またはリンカーペプチドを介して軽鎖可変領域に融合された重鎖可変領域など) 、 (i i) ヒンジ領域に融合された免疫グロブリン重鎖 C H 2 定常領域、および (i i i) C H 2 定常領域に融合された免疫グロブリン重鎖 C H 3 定常領域。

30

40

【0236】

開示される抗体のヒンジ領域は、二量体化を防ぐために、1つ以上のシステイン残基を、例えば、セリン残基と置換することによって修飾されてよい。例えば、米国特許出願公開第 2003 / 0118592 号、米国特許出願公開第 2003 / 0133939 号を参照されたい。さらに、いくつかの実施形態では、開示される抗体は、これらに限定されないが、点突然変異 S 239 D / 1332 E、S 239 D、もしくは 1332 E を有する I g G 1 の多様体 F c 部分、またはそれらの任意の組合せ、または点変異 S 228 P を有する I g G 4 の多様体 F e 部分を含む、他の突然変異を含んでもよい。このような修飾は、開示される抗体および機能的断片の F e 受容体 (F c R) への結合を改変し得、また、いくつかの実施形態では、抗体はより安定であるように修飾され得、いくつかの実施形態で

50

は、抗体は修飾されてA D C C機能を向上し得る。残基の数を決定するとき、残基のK a b a tナンバリングは、「標準的な」K a b a tナンバリング配列との抗体の配列の相同性の領域でのアライメントにより、所与の抗体について決定され得る。

【0237】

いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体のグリコシル化パターンは、修飾されるか改変されてよい。例えば、いくつかの実施形態では、開示される抗体およびその機能的断片は、低フコース抗体であり得るか、またはそれらは脱フコシル化され得るか、または抗体は、それらが完全にフコースを欠く（すなわち、アフコシル化）様式で、発現または産生され得る。抗体または機能的断片のフコース含有量を改変することは、当技術分野において公知の様々な手段、例えば、FUT8欠失であるかFUT8の突然変異型を有する細胞において抗体または機能的断片を発現させることによって達成できる。低フコースのまたは脱フコシル化された抗体および機能的断片は、増加されたA D C C活性を有する。フコースの改変に加えて、開示される抗体および機能的断片は、それらのグリコシル化パターンに対する他の機能的修飾を含んでもよい。例えば、297位での修飾（例えば、N297AおよびN297Q）は、Fc領域のグリコシル化を完全に防止でき、したがって、Fc機能、A D C C、およびC D Cを排除できる。

10

【0238】

いくつかの実施形態では、本発明の方法およびキットにおいて使用される抗PD-L1抗体は、CTI-07、CTI-09、CTI-48、CTI-49、CTI-50、CTI-76、CTI-77、CTI-78、CTI-57、CTI-58、CTI-92、CTI-93、CTI-94、CTI-95、CTI-96、CTI-97、CTI-98、またはそれらの機能断片である。米国特許出願第15/636,610号、およびPCT/US2017/039810（2017年6月28日出願）を参照されたい。これらは、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。表4および表5は、これらの抗PD-L1抗体およびそれらの機能断片の例示的な重鎖CDR配列（HCDR1、HCDR2、およびHCDR3）、ならびに軽鎖CDR配列（LCDR1、LCDR2、およびLCDR3）を提供する。

20

【0239】

いくつかの実施形態では、本発明の方法およびキットにおいて使用される抗PD-L1抗体はCTI-48であり、これはCK-301としても公知である。Checkpoint Therapeutics, Inc. およびTG Therapeutics, Inc. , によって開発中のCK-301は、PD-L1に対してナノモル未満の結合親和性を呈する、新規の完全ヒトPD-L1特異的IgG1抗体である。CK-301は、酵素結合免疫吸着検定法（ELISA）および細胞ベースの競合アッセイの両方においてPD-1およびB7-1の両方へのPD-L1の結合をブロックする。CK-301の第I相臨床試験が進行中である。Gorelik, L. , ら、「Preclinical characterization of a novel fully human IgG1 anti-PD-L1 mAb CK-301」American Association for Cancer Research Annual Meeting（AACR）、Washington, D.C. , アブストラクトNo. 4606（2017年4月4日）を参照されたい。

30

40

【表 5】

抗体	HCDR1	HCDR2	HCDR3
CTI-48	GTFSRSAIS (配列番号 11)	VIIPAFGEANYAQKFQG (配列番号 19)	ARGRQMFGAGIDF (配列番号 27)
CTI-49	GTFSGYAIS (配列番号 12)	VIIPAFGTANYAQKFQG (配列番号 20)	ARGRQMFGAGIDF (配列番号 27)
CTI-76	GTFWRYAIS (配列番号 13)	VIIPIWGKANYAQKFQG (配列番号 21)	ARGRQMFGAGIDF (配列番号 27)
CTI-77	GTFSGYAIS (配列番号 14)	GIYPAFGTANYAQKFQG (配列番号 22)	ARGRQMFGAGIDF (配列番号 27)
CTI-78	GTFGTY AIS (配列番号 15)	GIYPRFGTANYAQKFQG (配列番号 23)	ARGRQMFGAGIDF (配列番号 27)
CTI-50	GTFSPKAIS (配列番号 16)	VIIPIFGPANYAQKFQG (配列番号 24)	ARGRQMFGAGIDF (配列番号 27)
CTI-57	YTLSSHGIT (配列番号 17)	WISAHSGHASNAQKVED (配列番号 25)	ARVWRALYHGMDV (配列番号 28)
CTI-58	YTLSSHGIT (配列番号 17)	WISAHSGHASNAQKVED (配列番号 25)	ARVHAALYHGMDV (配列番号 29)
CTI-09	GTFSYAIS (配列番号 18)	GIIPIFGTANYAQKFQG (配列番号 26)	ARGRQMFGAGIDF (配列番号 27)
CTI-07	YTLSSHGIT (配列番号 17)	WISAHSGHASNAQKVED (配列番号 25)	ARVHAALYHGMDV (配列番号 30)
CTI-97	GTFSRSAIS (配列番号 11)	VIIPAFGEANYAQKFQG (配列番号 19)	ARGRQMFGAGIDF (配列番号 27)
CTI-98	GTFSRSAIS (配列番号 11)	VIIPAFGEANYAQKFQG (配列番号 19)	ARGRQMFGAGIDF (配列番号 27)
CTI-92	GTFSRSAIS (配列番号 11)	VIIPAFGEANYAQKFQG (配列番号 19)	ARGRQMFGAGIDF (配列番号 27)
CTI-95	GTFSRSAIS (配列番号 11)	VIIPAFGEANYAQKFQG (配列番号 19)	ARGRQMFGAGIDF (配列番号 27)
CTI-93	GTFSRSAIS (配列番号 11)	VIIPAFGEANYAQKFQG (配列番号 19)	ARGRQMFGAGIDF (配列番号 27)
CTI-94	GTFSRSAIS (配列番号 11)	VIIPAFGEANYAQKFQG (配列番号 19)	ARGRQMFGAGIDF (配列番号 27)
CTI-96	GTFSRSAIS (配列番号 11)	VIIPAFGEANYAQKFQG (配列番号 19)	ARGRQMFGAGIDF (配列番号 27)

10

20

30

表 4

【表 6】

抗体	LCDR1	LCDR2	LCDR3
CTI-48	TRSSGSIDSNYVQ (配列番号 31)	EDNQRPS (配列番号 33)	QSYDSNNRHVI (配列番号 35)
CTI-49	TRSSGSIDSNYVQ (配列番号 31)	EDNQRPS (配列番号 33)	QSYDSNNRHVI (配列番号 35)
CTI-76	TRSSGSIDSNYVQ (配列番号 31)	EDNQRPS (配列番号 33)	QSYDSNNRHVI (配列番号 35)
CTI-77	TRSSGSIDSNYVQ (配列番号 31)	EDNQRPS (配列番号 33)	QSYDSNNRHVI (配列番号 35)
CTI-78	TRSSGSIDSNYVQ (配列番号 31)	EDNQRPS (配列番号 33)	QSYDSNNRHVI (配列番号 35)
CTI-50	TRSSGSIDSNYVQ (配列番号 31)	EDNQRPS (配列番号 33)	QSYDSNNRHVI (配列番号 35)
CTI-57	GGNNIGSKGVH (配列番号 32)	DDSDRPS (配列番号 34)	QVWDSSSDHWV (配列番号 36)
CTI-58	GGNNIGSKGVH (配列番号 32)	DDSDRPS (配列番号 34)	QVWDSSSDHWV (配列番号 36)
CTI-09	TRSSGSIDSNYVQ (配列番号 31)	EDNQRPS (配列番号 33)	QSYDSNNRHVI (配列番号 35)
CTI-07	GGNNIGSKGVH (配列番号 32)	DDSDRPS (配列番号 34)	QVWDSSSDHWV (配列番号 36)
CTI-97	TRSSGSIDSNYVQ (配列番号 31)	EDNQRPS (配列番号 33)	QSYDSNLRHVI (配列番号 85)
CTI-98	TRSSGSIDSNYVQ (配列番号 31)	EDNQRPS (配列番号 33)	QSYDSNLRHVI (配列番号 85)
CTI-92	TRSSGSIDSNYVQ (配列番号 31)	EDNQRPS (配列番号 33)	QSYDSNNRHVI (配列番号 35)
CTI-95	TRSSGSIDSNYVQ (配列番号 31)	EDNQRPS (配列番号 33)	QSYDSNNRHVI (配列番号 35)
CTI-93	TRSSGSIDSNYVQ (配列番号 31)	EDNQRPS (配列番号 33)	QSYDSNIRHVI (配列番号 86)
CTI-94	TRSSGSIDSNYVQ (配列番号 31)	EDNQRPS (配列番号 33)	QSYDSNLRHVI (配列番号 85)
CTI-96	TRSSGSIDSNYVQ (配列番号 31)	EDNQRPS (配列番号 33)	QSYDSNIRHVI (配列番号 86)

10

20

30

表 5

【0240】

さらに、開示される抗PD-L1抗体および機能的断片はまた、種々のフレームワーク領域を含んでもよい。例えば、いくつかの実施形態では、開示される抗体および機能的断片は、配列番号37～45および/または54～58を含む。

【0241】

いくつかの実施形態では、可変重鎖フレームワーク領域1は、配列番号37または配列番号38を含む。いくつかの実施形態では、可変重鎖フレームワーク領域2は、配列番号39を含み、可変重鎖フレームワーク領域3は、配列番号40を含み、かつ/または可変重鎖フレームワーク領域4は、配列番号41を含む。

40

【0242】

いくつかの実施形態では、可変軽鎖フレームワーク領域1は、配列番号42を含み、可変軽鎖フレームワーク領域2は、配列番号43を含み、可変軽鎖フレームワーク領域3は、配列番号44、配列番号87、または配列番号88を含み、かつ/または可変軽鎖フレームワーク領域4は、配列番号45を含む。

【0243】

いくつかの実施形態では、可変重鎖配列は、配列番号47、48、49、50、51、

50

および 52 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。他の実施形態では、可変重鎖配列は、配列番号 62、63、64、65、66、および 67 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。

【0244】

いくつかの実施形態では、可変軽鎖配列は、配列番号 53 を含む。

【0245】

いくつかの実施形態では、抗 PD-L1 抗体またはその機能的断片は、配列番号 46 を含む重鎖を含む。

【0246】

いくつかの実施形態では、抗 PD-L1 抗体またはその機能的断片は、配列番号 17 を含む HCDR1、配列番号 25 を含む HCDR2、および配列番号 28 のアミノ酸 6 ~ 13 を含む HCDR3 含む重鎖、ならびに配列番号 32 を含む LCDR1、配列番号 34 を含む LCDR2、および配列番号 36 を含む LCDR3 を含む軽鎖を含む。

10

【0247】

いくつかの実施形態では、HCDR3 は配列番号 28 を含み、いくつかの実施形態では、CDRH3 は配列番号 29 を含む。

【0248】

いくつかの実施形態では、可変重鎖フレームワーク領域 1 は、配列番号 60 を含み、可変重鎖フレームワーク領域 2 は、配列番号 39 を含み、可変重鎖フレームワーク領域 3 は、配列番号 61 を含み、かつ / または可変重鎖フレームワーク領域 4 は、配列番号 41 を含む。

20

【0249】

いくつかの実施形態では、可変軽鎖フレームワーク領域 1 は、配列番号 56 を含み、可変軽鎖フレームワーク領域 2 は、配列番号 57 を含み、可変軽鎖フレームワーク領域 3 は、配列番号 58 を含み、かつ / または可変軽鎖フレームワーク領域 4 は、配列番号 45 を含む。

【0250】

いくつかの実施形態では、可変重鎖配列は、配列番号 59 または 60 を含み、いくつかの実施形態では、可変軽鎖配列は配列番号 61 を含む。

【0251】

いくつかの実施形態では、フレームワーク領域に対する特定の改変は、特に有利であり得る。例えば、抗体の重鎖の 1 つのフレームワーク領域 1 の最初の位置においてグルタミン (Q) をグルタミン酸 (E) で置換した場合、産生している産生物の安定性効率を高めることができる。したがって、開示される抗体および断片のいくつかの実施形態では、この修飾を組み入れるであろう。したがって、いくつかの実施形態では、開示される抗体または機能的断片の重鎖は、配列番号 47 ~ 52 を含み、他の実施形態では、開示される抗体または機能的断片の重鎖は、配列番号 59 ~ 60、または 62 ~ 67 を含む。さらに、いくつかの実施形態では、開示される抗体または機能的断片の重鎖は、配列番号 81 ~ 82、または配列番号 69 ~ 78 を含む核酸配列によってコードされるポリペプチドを含む。

40

【0252】

いくつかの実施形態では、開示される抗体または機能的断片の軽鎖は、配列番号 53 または 61 を含む。さらに、いくつかの実施形態では、開示される抗体または機能的断片の軽鎖は、配列番号 79 ~ 80 を含む核酸配列によってコードされるポリペプチドを含む。

【0253】

当業者は、開示される抗 PD-L1 抗体および機能的断片の結合親和性または機能を損なうことなく、開示される配列に特定の変更を加えることができることを理解するであろう。したがって、いくつかの実施形態では、抗 PD-L1 抗体または機能的断片は、開示される配列と約 80 %、約 81 %、約 82 %、約 83 %、約 84 %、約 85 %、約 86 %、約 87 %、約 88 %、約 89 %、約 90 %、約 91 %、約 92 %、約 93 %、約 94 %

50

、約 95 %、約 96 %、約 97 %、約 98 %、または約 99 %の配列同一性を共有する。

【0254】

いくつかの実施形態では、本開示は、抗 PD-L1 抗体またはその機能的断片をコードする単離された核酸配列、例えば配列番号 69 ~ 80 を提供する。

【0255】

開示される抗体およびその機能的断片は、配列によって、または機能的特徴によって定義され得る。例えば、開示される抗体および機能的断片は、少なくとも 3.0×10^{-8} 、少なくとも 2.5×10^{-8} 、少なくとも 2.0×10^{-8} 、少なくとも 1.5×10^{-8} 、少なくとも 1.0×10^{-8} 、少なくとも 0.5×10^{-8} 、少なくとも 9.95×10^{-9} 、少なくとも 9.90×10^{-9} 、少なくとも 9.85×10^{-9} 、少なくとも 9.80×10^{-9} 、少なくとも 9.75×10^{-9} 、少なくとも 9.70×10^{-9} 、少なくとも 9.65×10^{-9} 、少なくとも 9.60×10^{-9} 、少なくとも 9.55×10^{-9} 、少なくとも 9.5×10^{-9} 、少なくとも 9.45×10^{-9} 、少なくとも 9.40×10^{-9} 、少なくとも 9.35×10^{-9} 、少なくとも 9.30×10^{-9} 、少なくとも 9.25×10^{-9} 、少なくとも 9.20×10^{-9} 、少なくとも 9.15×10^{-9} 、少なくとも 9.10×10^{-9} 、少なくとも 9.05×10^{-9} 、少なくとも 9.0×10^{-9} 、少なくとも 8.95×10^{-9} 、少なくとも 8.90×10^{-9} 、少なくとも 8.85×10^{-9} 、少なくとも 8.80×10^{-9} 、少なくとも 8.75×10^{-9} 、少なくとも 8.70×10^{-9} 、少なくとも 8.65×10^{-9} 、少なくとも 8.60×10^{-9} 、少なくとも 8.55×10^{-9} 、少なくとも 8.5×10^{-9} 、少なくとも 8.45×10^{-9} 、少なくとも 8.40×10^{-9} 、少なくとも 8.35×10^{-9} 、少なくとも 8.30×10^{-9} 、少なくとも 8.25×10^{-9} 、少なくとも 8.20×10^{-9} 、少なくとも 8.15×10^{-9} 、少なくとも 8.10×10^{-9} 、少なくとも 8.05×10^{-9} 、少なくとも 8.0×10^{-9} 、少なくとも 7.95×10^{-9} 、少なくとも 7.90×10^{-9} 、少なくとも 7.85×10^{-9} 、少なくとも 7.80×10^{-9} 、少なくとも 7.75×10^{-9} 、少なくとも 7.70×10^{-9} 、少なくとも 7.65×10^{-9} 、少なくとも 7.60×10^{-9} 、少なくとも 7.55×10^{-9} 、少なくとも 7.5×10^{-9} 、少なくとも 7.45×10^{-9} 、少なくとも 7.40×10^{-9} 、少なくとも 7.35×10^{-9} 、少なくとも 7.30×10^{-9} 、少なくとも 7.25×10^{-9} 、少なくとも 7.20×10^{-9} 、少なくとも 7.15×10^{-9} 、少なくとも 7.10×10^{-9} 、少なくとも 7.05×10^{-9} 、少なくとも 7.0×10^{-9} 、少なくとも 6.95×10^{-9} 、少なくとも 6.90×10^{-9} 、少なくとも 6.85×10^{-9} 、少なくとも 6.80×10^{-9} 、少なくとも 6.75×10^{-9} 、少なくとも 6.70×10^{-9} 、少なくとも 6.65×10^{-9} 、少なくとも 6.60×10^{-9} 、少なくとも 6.55×10^{-9} 、少なくとも 6.5×10^{-9} 、少なくとも 6.45×10^{-9} 、少なくとも 6.40×10^{-9} 、少なくとも 6.35×10^{-9} 、少なくとも 6.30×10^{-9} 、少なくとも 6.25×10^{-9} 、少なくとも 6.20×10^{-9} 、少なくとも 6.15×10^{-9} 、少なくとも 6.10×10^{-9} 、少なくとも 6.05×10^{-9} 、少なくとも 6.0×10^{-9} 、少なくとも 5.95×10^{-9} 、少なくとも 5.90×10^{-9} 、少なくとも 5.85×10^{-9} 、少なくとも 5.80×10^{-9} 、少なくとも 5.75×10^{-9} 、少なくとも 5.70×10^{-9} 、少なくとも 5.65×10^{-9} 、少なくとも 5.60×10^{-9} 、少なくとも 5.55×10^{-9} 、少なくとも 5.5×10^{-9} 、少なくとも 5.45×10^{-9} 、少なくとも 5.40×10^{-9} 、少なくとも 5.35×10^{-9} 、少なくとも 5.30×10^{-9} 、少なくとも 5.25×10^{-9} 、少なくとも 5.20×10^{-9} 、少なくとも 5.15×10^{-9} 、少なくとも 5.10×10^{-9} 、少なくとも 5.05×10^{-9} 、少なくとも 5.0×10^{-9} 、少なくとも 4.95×10^{-9} 、少なくとも 4.90×10^{-9} 、少なくとも 4.85×10^{-9} 、少なくとも 4.80×10^{-9} 、少なくとも 4.75×10^{-9} 、少なくとも 4.70×10^{-9} 、少なくとも 4.65×10^{-9} 、少なくとも 4.60×10^{-9} 、少なくとも 4.55×10^{-9} 、少なくとも 4.5×10^{-9} 、少なくとも 4.4

5×10^{-9} 、少なくとも 4.40×10^{-9} 、少なくとも 4.35×10^{-9} 、少なくとも 4.30×10^{-9} 、少なくとも 4.25×10^{-9} 、少なくとも 4.20×10^{-9} 、少なくとも 4.15×10^{-9} 、少なくとも 4.10×10^{-9} 、少なくとも 4.05×10^{-9} 、少なくとも 4.0×10^{-9} 、少なくとも 3.95×10^{-9} 、少なくとも 3.90×10^{-9} 、少なくとも 3.85×10^{-9} 、少なくとも 3.80×10^{-9} 、少なくとも 3.75×10^{-9} 、少なくとも 3.70×10^{-9} 、少なくとも 3.65×10^{-9} 、少なくとも 3.60×10^{-9} 、少なくとも 3.55×10^{-9} 、少なくとも 3.5×10^{-9} 、少なくとも 3.45×10^{-9} 、少なくとも 3.40×10^{-9} 、少なくとも 3.35×10^{-9} 、少なくとも 3.30×10^{-9} 、少なくとも 3.25×10^{-9} 、少なくとも 3.20×10^{-9} 、少なくとも 3.15×10^{-9} 、少なくとも 3.10×10^{-9} 、少なくとも 3.05×10^{-9} 、少なくとも 3.0×10^{-9} 、少なくとも 2.95×10^{-9} 、少なくとも 2.90×10^{-9} 、少なくとも 2.85×10^{-9} 、少なくとも 2.80×10^{-9} 、少なくとも 2.75×10^{-9} 、少なくとも 2.70×10^{-9} 、少なくとも 2.65×10^{-9} 、少なくとも 2.60×10^{-9} 、少なくとも 2.55×10^{-9} 、少なくとも 2.5×10^{-9} 、少なくとも 2.45×10^{-9} 、少なくとも 2.40×10^{-9} 、少なくとも 2.35×10^{-9} 、少なくとも 2.30×10^{-9} 、少なくとも 2.25×10^{-9} 、少なくとも 2.20×10^{-9} 、少なくとも 2.15×10^{-9} 、少なくとも 2.10×10^{-9} 、少なくとも 2.05×10^{-9} 、少なくとも 2.0×10^{-9} 、少なくとも 1.95×10^{-9} 、少なくとも 1.90×10^{-9} 、少なくとも 1.85×10^{-9} 、少なくとも 1.80×10^{-9} 、少なくとも 1.75×10^{-9} 、少なくとも 1.70×10^{-9} 、少なくとも 1.65×10^{-9} 、少なくとも 1.60×10^{-9} 、少なくとも 1.55×10^{-9} 、少なくとも 1.5×10^{-9} 、少なくとも 1.45×10^{-9} 、少なくとも 1.40×10^{-9} 、少なくとも 1.35×10^{-9} 、少なくとも 1.30×10^{-9} 、少なくとも 1.25×10^{-9} 、少なくとも 1.20×10^{-9} 、少なくとも 1.15×10^{-9} 、少なくとも 1.10×10^{-9} 、少なくとも 1.05×10^{-9} 、少なくとも 1.0×10^{-9} 、少なくとも 0.95×10^{-9} 、少なくとも 0.90×10^{-9} 、少なくとも 0.85×10^{-9} 、少なくとも 0.80×10^{-9} 、少なくとも 0.75×10^{-9} 、少なくとも 0.70×10^{-9} 、少なくとも 0.65×10^{-9} 、少なくとも 0.60×10^{-9} 、少なくとも 0.55×10^{-9} 、少なくとも 0.5×10^{-9} 、少なくとも 0.45×10^{-9} 、少なくとも 0.40×10^{-9} 、少なくとも 0.35×10^{-9} 、少なくとも 0.30×10^{-9} 、少なくとも 0.25×10^{-9} 、少なくとも 0.20×10^{-9} 、少なくとも 0.15×10^{-9} 、少なくとも 0.10×10^{-9} 、少なくとも 0.05×10^{-9} 、少なくとも 9.5×10^{-10} 、少なくとも 9.0×10^{-10} 、少なくとも 8.5×10^{-10} 、少なくとも 8.0×10^{-10} 、またはその間の任意の値の K D を有してよい。
 例えば、開示される抗体およびその機能的断片は、 8.2×10^{-10} 、 2.31×10^{-9} 、 8.24×10^{-9} 、 3.25×10^{-9} 、 3.46×10^{-9} 、 1.91×10^{-9} 、 7.97×10^{-8} 、 2.41×10^{-8} 、 9.5×10^{-10} 、または 8.6×10^{-10} の K D 値を有してよい。

【0256】

同様に、開示される抗体およびその機能的断片は、 $4.0 \times 10^{-5} \mu\text{g/ml} \sim 9.5 \times 10^{-7} \mu\text{g/ml}$ の間の IC_{50} 値、またはその間の任意の値を有してよい。例えば、開示される抗体および機能的断片は、 9.19×10^{-7} 、 4.156×10^{-5} 、 9.985×10^{-7} 、 1.037×10^{-6} 、または 3.463×10^{-6} の IC_{50} の値を有してよい。

【0257】

いくつかの実施形態では、当業者に公知である他の抗 P D - L 1 抗体を本明細書に記載の方法（およびキット）で利用できる。例えば、米国特許出願公開第 2015/0274835 号（2015 年 10 月 1 日公開）、米国特許出願公開第 2014/0356353 号（2014 年 12 月 4 日公開）、および国際公開第 2010/077634 号（201

10

20

30

40

50

0年7月8日公開)に開示されたPD-L1抗体を使用できる。

【0258】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法およびキットで使用される抗PD-L1抗体は、デュルバルマブ、BMS-936559、アテゾリズマブ、またはアベルマブである。

【0259】

いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体は、PD-L1に特異的に結合するヒトIgG1抗体であるデュルバルマブ(MEDI4736としても公知である)である。デュルバルマブは、AstraZenecaおよびMedImmuneによって開発中であり、例えば、Lutskyら、Proc Am Soc Clin Oncol. 35(アブストラクトNo. 3001)(2014年)、米国特許出願公開第8,779,108号、米国特許出願公開第2014/0356353号(2014年12月4日公開)、Khleifら、Proceedings from the European Cancer Congress 2013、2013年9月27日-10月1日、Amsterdam, The Netherlands、アブストラクトNo. 802、Brahmer, J. R. ら、J Clin Oncol 32(suppl.): 5s(アブストラクトNo. 8021)(2014年)に記載される。

10

【0260】

いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体は、BMS-936559(MDX1105および12A4としても公知である)である。Bristol-Myers Squibbによって開発されたBMS-936559は、PD-L1のPD-1およびCD80との結合を高い親和性で阻害する完全ヒトIgG4モノクローナル抗体である。BMS-936559は、例えば、米国特許第7,943,743号、国際公開第2007/005874号、および国際公開第2013/173223に記載される。

20

【0261】

いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体は、アテゾリズマブ(商品名TECENTRIQ(登録商標)(Genentech/Roche)、またMPDL3280AおよびRG7446としても公知である)である。アテゾリズマブは、PD-L1に結合する完全ヒト化IgG1モノクローナル抗体である。アテゾリズマブは、例えば、米国特許第8,217,149号および同第7,943,743号、ならびにHerbst, RSら、J Clin Oncol 31(suppl): 3000アブストラクト(2013年)に記載される。2016年に、TECENTRIQ(登録商標)は、膀胱癌の治療のために米国FDAによる承認を受けた。

30

【0262】

いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体はアベルマブ(MSB0010718Cとしても公知である)であり、これはPfizerおよびMerckによって開発中である。アベルマブは、複数の腫瘍タイプの臨床試験で現在調べられている完全ヒト抗PD-L1 IgG1抗体である。アベルマブは、米国特許出願公開第2004/097958号)、Kelly, Kら、J Clin Oncol 34(suppl; アブストラクトNo. 3055)(2016年); Kaufman, H. ら、J Clin Oncol 34(suppl; アブストラクトNo. 9508)(2016年); Heery, C. R. ら、J Clin Oncol 33(suppl; アブストラクトNo. 3055)(2015年); Heery, C. R. ら、J Clin Oncol 33(suppl; アブストラクトNo. TPS3101)(2015年); およびBoyerinasら、Cancer Immunol. Res. 3: 1148-1157(2015年)に記載される。

40

【0263】

いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体は、CX-072(CytomX Therapeutics)であり、PD-L1を標的とするプロボディである。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体は、GX-P2(Genexine)であり、これは抗P

50

D - L 1 融合タンパク質である。

【 0 2 6 4 】

いくつかの実施形態では、PD - L 1 を標的とする抗体を使用するのではなく、PD - L 1 を標的とする小分子もまた本発明の方法およびキットで利用できる。例えば、Curis, Inc., により開発中のCA - 170 は、PD - L 1、PD - L 2、およびの免疫活性化のVドメイン免疫グロブリンT細胞活性化抑制因子(VISTA)チェックポイント調節因子を選択的に標的化し、かつ阻害する経口利用可能な小分子である。Curis は現在、進行性固形腫瘍およびリンパ腫を有する患者における第1相試験でCA - 170 を調査している。www.clinicaltrials.gov (NCT02812875) を参照されたい。

10

V. 医薬組成物

【 0 2 6 5 】

本明細書に記載の方法およびキットで使用されるPI3K - デルタ阻害剤、抗CD20抗体、および抗PD - 1抗体または抗PD - L 1抗体は、投与に好適である医薬組成物に配合され得る。医薬組成物は、薬学的に許容される賦形剤を含んでよい。本明細書で 사용되는薬学的に許容される賦形剤は、これに限定するものではないが、所望される特定の剤形に適するような、あらゆる全ての溶媒、分散媒体、または他の液体ビヒクル、分散助剤または懸濁助剤、希釈剤、造粒剤および/または分散剤、界面活性剤、等張剤、増粘剤または乳化剤、防腐剤、結合剤、潤滑剤または油剤、着色剤、甘味剤または着香剤、安定剤、酸化防止剤、抗菌剤または抗真菌剤、浸透圧調整剤、pH調整剤、緩衝剤、キレート剤、細胞保護剤および/または増量剤を含む。薬学的組成物を配合するための種々の賦形剤および組成物を調製するための技術は、当技術分野で公知である(Remington: The Science and Practice of Pharmacy、第21版、A. R. Gennaro (Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2006年; 全体が参照によって援用される)。

20

【 0 2 6 6 】

例示的な希釈剤としては、これらに限定されないが、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸ナトリウム、ラクトース、スクロース、セルロース、微結晶セルロース、カオリン、マンニトール、ソルビトール、および/またはそれらの組み合わせが挙げられる。

30

【 0 2 6 7 】

例示的な造粒剤および/または分散剤としては、これらに限定するものではないが、デンプン、アルファ化デンプン、または微結晶デンプン、アルギン酸、グアーガム、寒天、ポリ(ビニル - ピロリドン)、(プロピドン)、架橋ポリ(ビニル - ピロリドン)(クロスポリドン)、セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム(クロスカルメロース)、ケイ酸マグネシウムアルミニウム(VEEGUM(登録商標))、ラウリル硫酸ナトリウム、および/またはそれらの組み合わせが挙げられる。

【 0 2 6 8 】

例示的な界面活性剤および/または乳化剤としては、天然乳化剤(例えば、アカシア、寒天、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、トラガカント、コンドラックス(chondrux)、コレステロール、キサンタン、ペクチン、ゼラチン、卵黄、カゼイン、羊毛、コレステロール、ワックス、およびレシチン)、ソルビタン脂肪酸エステル(例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート[TWEEN(登録商標)80]、モノパルミチン酸ソルビタン[SPAN(登録商標)40]、グリセリルモノオレート、ポリオキシエチレンエステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル(例えば、CREMOPHOR(登録商標))、ポリオキシエチレンエーテル(例えば、ポリオキシエチレンラウリエーテル[BRIJ(登録商標)30])、PLUORINC(登録商標)F68、P O L O X A M E R (登録商標)188、および/またはそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

40

50

【 0 2 6 9 】

例示的な結合剤としては、デンプン、ゼラチン、糖（例えば、スクロース、グルコース、デキストロース、デキストリン、糖蜜、ラクトース、ラクチトール、マンニトール）、アミノ酸（例えば、グリシン）、天然および合成ガム（例えば、アカシア、アルギン酸ナトリウム）、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、および／またはこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 2 7 0 】

抗酸化剤の例としては、アルファトコフェロール、アスコルビン酸、パルミチン酸アコルビル、ベンジルアルコール、ブチル化ヒドロキシアニソール、m - クレゾール、メチオニン、ブチル化ヒドロキシトルエン、モノチオグリセロール、メタ重亜硫酸ナトリウムまたはカリウム、プロピオン酸、プロピルガレート、アスコルビン酸ナトリウム、および／またはこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【 0 2 7 1 】

例示的なキレート剤としては、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）、クエン酸一水和物、エデト酸二ナトリウム、フマル酸、リンゴ酸、リン酸、エデト酸ナトリウム、酒石酸、エデト酸三ナトリウム、および／またはこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 2 7 2 】

例示的な抗微生物剤または抗真菌剤としては、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、ブチルパラベン、安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、安息香酸カリウムまたはナトリウム、ソルビン酸カリウムまたはソルビン酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、ソルビン酸、および／またはこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【 0 2 7 3 】

例示的な防腐剤としては、これらに限定するものではないが、ビタミンA、ビタミンC、ビタミンE、 β -カロチン、クエン酸、アスコルビン酸、ブチルヒドロキシアニソール、エチレンジアミン、ラウリル硫酸ナトリウム（SLS）、ラウリルエーテル硫酸ナトリウム（SLES）、および／またはそれらの組み合わせが挙げられる。

【 0 2 7 4 】

pHを制御するための例示的な緩衝剤としては、リン酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、コハク酸ナトリウム、ヒスチジン（またはヒスチジン-HCl）、リンゴ酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、および／またはそれらの組み合わせが挙げられ得るが、これらに限定されない。

30

【 0 2 7 5 】

例示的な潤滑剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、シリカ、タルク、麦芽、硬化植物油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムまたはラウリル硫酸マグネシウム、および／またはそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 2 7 6 】

本明細書に記載の医薬組成物または製剤は、凍結中に本明細書に記載のポリヌクレオチドを安定化するための凍結防止剤を含有してもよい。例示的な凍結防止剤としては、マンニトール、スクロース、トレハロース、ラクトース、グリセロール、デキストロース、および／またはそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【 0 2 7 7 】

医薬組成物は、任意の好適な方法、例えば、非経口的に、脳室内に、経口的に、局所的に、直腸内に、腔内に、経鼻的に、頬側に、または埋め込み型リザーバーを介して投与できる。本明細書で使用されるとき、用語「非経口」は、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液内、胸骨内、くも膜下腔内、肝内、病巣内および頭蓋内注射または注入技術を含む。

【 0 2 7 8 】

50

非経口製剤は、単回ボラス投与、輸液、または維持投与が続く負荷ボラス投与であってよい。これらの組成物は、特定の固定または可変間隔で、例えば週に2回または週に1回投与されてよい。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体および/または抗PD-1抗体もしくは抗PD-L1抗体は、注入により静脈内投与される。

【0279】

ある実施形態では、医薬組成物は、例えば、カプセル、錠剤、水性懸濁液または溶液を含む許容可能な剤形で経口投与されてよい。ある実施形態では、医薬組成物はまた、鼻用エアロゾルまたは吸入によって投与できる。このような組成物は、ベンジルアルコールまたは他の適切な防腐剤、バイオアベイラビリティを高めるための吸収促進剤、および/または他の従来の可溶化剤または分散剤を用いて、生理食塩水の溶液として調製できる。

10

【0280】

本発明の薬剤の投薬量は、本明細書に記載されている。しかしながら、当業者は、任意の特定の患者に対する特定の投薬量および治療レジメンが使用される特定の治療剤、患者の年齢、体重、一般的な健康状態、性別、および食事、および投与時間、排泄速度、薬物の組み合わせ、および治療されている特定の疾患の重症度を含む、様々な要因に依存することを認識するであろう。医療従事者によるこのような要因の判断は、当業者の範囲内である。この量は、治療される個々の患者、投与経路、製剤の種類、使用される化合物の特徴、疾患の重症度、および所望の効果にも依存する。使用される量は、当該分野で周知の薬理学的および薬物動態学的原理によって決定され得る。

VI. 組み合わせの投与

20

【0281】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法において組み合わせて使用される剤（すなわち、本明細書に記載のPI3K-デルタ選択的阻害剤、抗CD20抗体、および抗PD-1抗体または抗PD-L1抗体）は、別々に対象に投与される。

【0282】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法において組み合わせて使用される剤（すなわち、本明細書に記載のPI3K-デルタ選択的阻害剤、抗CD20抗体、および抗PD-1抗体または抗PD-L1抗体）は、以下に記載されるように、特定の投与順序は問題ではないが、対象に逐次的に投与される。

【0283】

いくつかの実施形態では、剤は対象に同時にまたは逐次的に投与される。いくつかの実施形態では、剤は、同じ医薬組成物中に含まれる。いくつかの実施形態では、剤は、経口投与のために配合されている（例えば、TGR-1202）。

30

【0284】

いくつかの実施形態では、剤の組み合わせは、導入期、治療期、および/または維持期で逐次的に投与される。

【0285】

いくつかの実施形態では、全ての剤の組み合わせは、治療期に同時に投与される。いくつかの実施形態では、導入期はない。

【0286】

いくつかの実施形態では、部分的な抗腫瘍応答を誘導するために、剤のうちの2つ（例えば、ウブリツキシマブおよびTGR-1202）を一緒に投与し、続いて抗腫瘍応答を増強するために、3つの剤（例えば、ウブリツキシマブ、TGR-1202、抗PD-1抗体または抗PD-L1抗体）を投与する。いくつかの実施形態では、完全な抗腫瘍奏効（CR）は、全ての剤（すなわち、本明細書に記載のPI3K-デルタ選択的阻害剤、抗CD20抗体、およびPD-1抗体またはPD-L1抗体）を患者に投与後に観察される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法のいずれかを投与された対象は、最小残存疾患（MRD）で完全奏効を達成する。

40

【0287】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法のいずれかを投与された対象は、3つ

50

の剤の全てを組み合わせで投与する場合、部分奏効（PR）を達成する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法のいずれかを投与された対象は、少なくとも2ヶ月間持続する部分奏効（PR）または完全奏効（CR）を達成する。

【0288】

いくつかの実施形態では、剤（本明細書に記載のPI3K-デルタ選択的阻害剤、抗CD20抗体、または抗PD-1抗体もしくは抗PD-L1抗体）のうちの少なくとも1つを、血液癌が奏効後に戻るのを防ぐために、維持治療において投与する。いくつかの実施形態では、剤は、維持療法において、長期間、例えば、管理不能な毒性または疾患の進行が生じるまで投与される。いくつかの実施形態では、維持療法は、疾患の進行が生じるときに終了する。

10

【0289】

いくつかの実施形態では、他の治療剤は、本明細書に記載されるように、PI3K-デルタ選択的阻害剤、抗CD20抗体、および/または抗PD-1抗体もしくは抗PD-L1抗体と共配合および/または共投与され得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、対象に少なくとも1つの追加の治療剤を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの追加の治療剤は、有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗物質、アントラサイクリン、ビンカアルカロイド、植物アルカロイド、窒素マスタード、プロテアソーム阻害剤、インターカレート抗生物質、成長因子阻害剤、細胞周期阻害剤、生物応答修飾物質、抗ホルモン剤、血管新生阻害剤、抗アンドロゲン剤、DNA相互作用剤、プリン類似体、トポイソメラーゼI阻害剤、トポイソメラーゼII阻害剤、

20

【0290】

いくつかの実施形態において、少なくとも1つの追加の治療剤は、DNA相互作用剤（シスプラチンまたはドキソルビシンなど）；トポイソメラーゼII阻害剤（エトポシドなど）；トポイソメラーゼI阻害剤（CPT-11またはトポテカンなど）；天然に存在するかまたは合成されたチューブリン相互作用剤（バクリタキセル、ドセタキセル、またはエポチロン（例えば、イクサベピロン）など）；ホルモン剤（タモキシフェンなど）；チミジル酸シンターゼ阻害剤（5-フルオロウラシルなど）；および代謝拮抗物質（メトトレキサートなど）；他のチロシンキナーゼ阻害剤（イレッサおよびOSI-774など）；血管新生阻害剤；EGF阻害剤；VEGF阻害剤；CDK阻害剤；SRC阻害剤；c-Kit阻害剤；Her1/2阻害剤および成長因子受容体に対して向けられたモノクローナル抗体（エルビタックス（EGF）およびハーセプチン（Her2）など）；および他のプロテインキナーゼモジュレーターからなる群から選択される抗癌剤である。本発明の方法およびキットにおいて使用され得る他の抗癌剤は、腫瘍学の当業者に知られているであらう。

30

40

【0291】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの追加の治療剤は、プロテアソーム阻害剤、ボルテゾミブ（ベルケイド（登録商標））、カルフィルゾミブ（PR-171）、PR-047、ジスルフィラム、ラクタシスチン、PS-519、エボネマイシン、エボキシマイシン、アクラシノマイシン、CEP-1612、MG-132、CVT-63417、PS-341、ビニルスルホントリペプチド阻害剤、リトナビル、PI-083、（+/-）-7-メチルオムラリド、（-）-7-メチルオムラリド、レナリドミド、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される。

【0292】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの追加の治療剤は、例えば、「CHOP」（

50

(i) シクロホスファミド (シトキサンなど)、(i i) ドキソルビシンまたは他のトポイソメラーゼ II 阻害剤 (アドリアマイシンなど)、(i i i) ビンクリスチンまたは他のビンカ (オンコピンなど)、および (i v) ステロイド (ヒドロコルチゾンまたはプレドニゾンなど) を含む組み合わせ) ; 「 R - C H O P 」 (リツキサン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチンおよびプレドニゾンを含む組み合わせ) ; 「 I C E 」 (イホスファミド、カルボプラチンおよびエトポシドを含む組み合わせ) ; 「 R - I C E 」 (リツキサン、イホスファミド、カルボプラチンおよびエトポシドを含む組み合わせ) ; 「 R - A C V B P 」 (リツキシマブ、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ビンデシン、プレオマイシンおよびプレドニゾンの組み合わせ) ; 「 D A - E P O C H - R 」 (用量調節エトポシド、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾンおよびリツキシマブの組み合わせ) ; 「 R - ベンダムスチン 」 (ベンダムスチンリツキシマブの組み合わせ) ; 「 G e m O x または R - G e m O x 」 (ゲムシタビンおよびオキサリプラチンの組み合わせ、リツキシマブの有無にかかわらず) ; 「 D H A P 」 (デキサメタゾン、シタラビン、およびシスプラチンを含む組み合わせ) など、血液学的悪性疾患を治療することが公知である化学療法の組み合わせである。

10

20

30

40

50

【 0 2 9 3 】

P I 3 K - デルタ阻害剤、抗 C D 2 0 抗体、および抗 P D - 1 抗体または抗 P D - L 1 抗体 (または任意のもしくは全ての剤のうちの 1 つ以上) を含む剤の組み合わせは、当業者によって決定される任意の順序または任意の間隔で投与され得る。例えば、式 A の P I 3 K - デルタ阻害剤、ウブリツキシマブまたはウブリツキシマブと同じエピトープに結合する抗 C D 2 0 抗体、および抗 P D - 1 抗体または抗 P D - L 1 抗体は、逐次的に (任意の順序で)、または同時に、または逐次的投与かつ同時投与のあらゆる組み合わせにより、投与され得る。式 A の P I 3 K - デルタ阻害剤、ウブリツキシマブ、ウブリツキシマブと同じエピトープに結合する抗 C D 2 0 抗体、および抗 P D - 1 抗体または抗 P D - L 1 抗体の組み合わせはいずれも、同じ医薬組成物中においてまたは別個の医薬組成物中において投与することができる。

【 0 2 9 4 】

剤の組み合わせの投与は、同時であるか、逐次的であるか (任意の順序で)、またはその両方であるかにかかわらず、当業者によって決定され得るように、任意の所望の分間隔 (例えば、0 ~ 6 0 分)、時間間隔 (例えば、0 ~ 2 4 時間)、日間隔 (例えば、0 ~ 7 日) および / または週間隔 (例えば、0 ~ 5 2 週) に従って実施され得る。投薬はまた、例えば、一定期間 (例えば、1、2、3、4、5 または 6 週間)、1 週に 1 回の投薬から開始した後、2 週ごとに 1 回、3 週ごとに 1 回、4 週ごとに 1 回、5 週ごとに 1 回、または 6 週ごとに 1 回など、時間と共に変化してもよい。投薬レジメンは、最適な所望の応答 (例えば、腫瘍の退縮または寛解) を提供するために調節され得る。例示的な投薬量および投与間隔はまた、時間と共に (例えば、患者の臨床奏効率、副作用などに応じて)、または治療の異なる期 (導入、治療、または維持) の間に変化し得る。

V I I . 血液癌の治療方法

【 0 2 9 5 】

一態様では、本開示は、それを必要とする対象に治療有効量の以下のものを投与することによって、血液癌を治療するための方法または血液癌の進行を遅らせるための方法を提供する : (i) 少なくとも 1 つの P I 3 K - デルタの阻害剤、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、(i i) ウブリツキシマブと同じエピトープに結合する少なくとも 1 つの抗 C D 2 0 抗体またはその断片、および (i i i) 少なくとも 1 つの抗 P D 1 抗体または抗 P D - L 1 抗体。いくつかの実施形態では、少なくとも 3 つ全ての剤 (すなわち、P I 3 K - デルタ阻害剤、抗 C D 2 0 抗体、および抗 P D - 1 抗体または抗 P D - L 1 抗体) の投与は、治療期中に生じる。いくつかの実施形態では、治療期の前に導入期がある。いくつかの実施形態では、治療期の前に導入期はない。

【 0 2 9 6 】

開示される方法 (およびキット) によって、多くの種類の血液癌を治療することができ

る。いくつかの実施形態では、血液癌は、急性リンパ球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、多発性骨髄腫（MM）、非ホジキンリンパ腫（NHL）、マンツル細胞リンパ腫（MCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症（WM）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、辺縁帯リンパ腫（MZL）（外節および結節性MZLなど）、ヘアリー細胞白血病（HCL）、バーキットリンパ腫、およびヒタートランスフォーメーションからなる群から選択される。

【0297】

いくつかの実施形態では、血液癌は、慢性リンパ性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、非ホジキンリンパ腫（NHL）、マンツル細胞リンパ腫（MCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、および辺縁帯リンパ腫（MZL）からなる群から選択される。

10

【0298】

いくつかの実施形態では、癌は、CD20を発現する。

【0299】

いくつかの実施形態では、癌は、PD-1を発現する。

【0300】

いくつかの実施形態では、癌は、PD-L1を発現する。

【0301】

いくつかの実施形態では、癌は化学療法に対して不応性である。

20

【0302】

いくつかの実施形態では、癌は、非TGR-1202 PI3K-デルタ阻害剤（例えば、イデラリシブまたはデュベリシブ）に対して不応性である。

【0303】

いくつかの実施形態では、癌は、非ウブリツキシマブ抗CD20抗体に対して不応性である。いくつかの実施形態では、癌はリツキシマブに対して不応性である。

【0304】

いくつかの実施形態では、剤が事前に対象に個別に投与された（すなわち、剤は、単独療法として使用された）場合、癌は、本明細書に記載の任意の剤、すなわち抗CD20抗体、P13Kデルタ選択的阻害剤、または抗PD-1抗体もしくは抗PD-L1抗体に対して不応性である。

30

【0305】

いくつかの実施形態では、癌は再発している。

【0306】

いくつかの実施形態では、ヒト対象は、17p欠失、11q欠失、p53、ZAP-70+および/またはCD38+を伴う非変異型IgVH、ならびにトリソミー12からなる群から選択される1つ以上の遺伝子突然変異を有する。

【0307】

本明細書に記載の方法（およびキット）で使用されるPI3K-デルタ阻害剤、抗CD20抗体、および抗PD-1抗体または抗PD-L1抗体は、当業者によって決定される任意の順序または任意の間隔で投与され得る。例えば、PI3K-デルタ阻害剤、抗CD20抗体、および抗PD-1抗体または抗PD-L1抗体は、逐次的に（任意の順序で）、同時に、または逐次的投与と同時投与のあらゆる組み合わせにより、投与され得る。PI3K-デルタ阻害剤、抗CD20抗体、および抗PD-1抗体または抗PD-L1抗体は、同じ医薬組成物中においてまたは別個の医薬組成物中において投与できる。

40

【0308】

PI3Kデルタ阻害剤、抗CD20抗体、および抗PD-1抗体または抗PD-L1抗体の投与は、同時であるか、逐次的であるか（任意の順序で）、またはその両方であるかにかかわらず、当業者によって決定および確定され得るように、任意の所望の分間隔（例えば、0～60分）、時間間隔（例えば、0～24時間）、日間隔（例えば、0～7日）

50

および／または週間隔（例えば、0～52週）に従って実施され得る。例示的な投薬量および投与間隔はまた、時間と共に（例えば、患者の臨床奏効率、副作用などに応じて）、または治療の異なる期（導入、治療、または維持）の間に変化し得る。

【0309】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法における治療期は、最長約18週、最長約17週、最長約16週、最長約15週、最長約14週、最長約13週、または最長約12週である。いくつかの実施形態では、治療期は約12週間続く。

【0310】

いくつかの実施形態では、治療期において、PI3K-デルタ阻害剤は、(S)-2-(1-(4-アミノ-3-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグであり、それは約200～約1200mg、約400～約1200mg、約400～約1000mg、約400～約800mg、約500～約1200mg、約500～約1000mg、約500～約800mg、約400mg、約500mg、約600mg、約700mg、約800mg、約900mg、約1000mg、または約1200mgの範囲の用量で毎日投与される。いくつかの実施形態では、PI3K-デルタ阻害剤、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグは、経口投与のために微粉化および／または配合される。いくつかの実施形態では、PI3K-デルタ阻害剤、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグは、摂食条件下で投与される。いくつかの実施形態では、PI3K-デルタ阻害剤、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグは、治療期の間に約800mgで毎日投与される。好ましい実施形態では、PI3K-デルタ阻害剤は、(S)-2-(1-(4-アミノ-3-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オンのPTSA塩であり、それはTGR-1202またはウムブラリシプトシル酸塩とも呼ばれる。

【0311】

いくつかの実施形態では、治療期において、抗CD20抗体は、ウブリツキシマブであり、それは約4～7週に1回、約5～7週に約1回、約5～6週に約1回、約1週ごとに1回、約2週ごとに1回、約3週ごとに1回、約4週ごとに1回、約5週ごとに1回、約6週ごとに1回、または約7週ごとに1回、約450～約1200mg、約450～約1000mg、約500～約1200mg、約500～約1000mg、約500～約900mg、約600～約1200mg、約600～約1000mg、約600～約900mg、約500mg、約600mg、約700mg、約750mg、約800mg、約900mg、約1000mg、約1100mg、または約1200mgの用量で投与される。

【0312】

いくつかの実施形態では、ウブリツキシマブは、約6週ごとに1回、約900mgの用量で投与される。いくつかの実施形態では、初回用量のウブリツキシマブは、治療期が開始された後6週目の1日目に投与される。いくつかの実施形態では、ウブリツキシマブは静脈内注入のために配合される。

【0313】

いくつかの実施形態では、治療期において、抗PD-1抗体は、ペムブロリズマブであり、それは2～4週ごとに1回、または3～4週ごとに1回、または約2週ごとに1回、約3週ごとに1回、または約4週ごとに1回約100～約300mg、約100～約200mg、約100mg、約150mg、約200mg、250mg、または約300mgで投与される。いくつかの実施形態では、ペムブロリズマブは、約2、3、または4週ごとに1回約100mgまたは200mgの用量で投与される。いくつかの実施形態では、ペムブロリズマブの初回用量は、治療期が開始される第1日目に投与される。いくつかの実施形態では、ペムブロリズマブは静脈内注入のために配合される。

【0314】

いくつかの実施形態では、治療期において、抗PD-L1抗体はアテゾリズマブであり、それは2～5週ごとに約500mg～約1500mgの用量で投与される。いくつかの実施形態では、アテゾリズマブは、3週間ごとに約1200mgの用量で投与される。いくつかの実施形態では、アテゾリズマブの初回用量は、治療期が開始される第1日目に投与される。いくつかの実施形態では、アテゾリズマブは静脈内注入のために配合される。

【0315】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、治療期の前に導入期をさらに含む。導入期は、最長約12週、最長約11週、最長約10週、最長約9週、または最長約8週続く。いくつかの実施形態では、導入期は約8週間続く。

10

【0316】

いくつかの実施形態では、導入期において、PI3K-デルタ阻害剤は、(S)-2-(1-(4-アミノ-3-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグであり、それは約200～約1200mg、約400～約1200mg、約400～約1000mg、約400～約800mg、約500～約1200mg、約500～約1000mg、約500～約800mg、約400mg、約500mg、約600mg、約700mg、約800mg、約900mg、約1000mg、または約1200mgの範囲の1日量で投与される。いくつかの実施形態では、PI3K-デルタ阻害剤、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグは、経口投与のために微粉化および/または配合される。

20

【0317】

いくつかの実施形態では、PI3K-デルタ阻害剤、(S)-2-(1-(4-アミノ-3-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグは、摂食条件下で投与される。好ましい実施形態では、PI3K-デルタ阻害剤、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグは、導入期の間に1日量約800mgで毎日投与される。

30

【0318】

いくつかの実施形態では、導入期において、抗CD20抗体は、ウブリツキシマブであり、それは約1～3週ごと1回、約2～3週ごとに1回、約1～2週ごとに1回、約1週ごとに1回、約2週ごとに1回、または約3週ごとに1回約450～約1200mg、約450～約1000mg、約500～約1200mg、約500～約1000mg、約500～約900mg、約600～約1200mg、約600～約1000mg、約600～約900mg、約500mg、約600mg、約700mg、約800mg、約900mg、または約1000mgで投与される。いくつかの実施形態では、ウブリツキシマブは、導入期の間、約1週ごとまたは2週ごとに1回、約900mgの用量で投与される。いくつかの実施形態では、初回用量のウブリツキシマブは、導入期の1日目に投与される。いくつかの実施形態では、初回用量のウブリツキシマブは、導入期の間に2もしくは3連続日に投与される2回もしくは3回の分割投与に分割されるか、または2日連続日に投与されるように、2回の分割投与に分割される。いくつかの実施形態では、ウブリツキシマブの第1の分割用量は、最大150mgのウブリツキシマブを含む。いくつかの実施形態では、第2の分割用量のウブリツキシマブは、最大750mgのウブリツキシマブを含む。いくつかの実施形態では、ウブリツキシマブは静脈内注入のために配合される。

40

【0319】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、治療期の後に維持期をさらに含む。維持期は、臨床的利益が観察される限り、または管理不能な毒性もしくは疾患の進行が生じるまで継続し得る。いくつかの実施形態では、維持期は、疾患の進行が生じるときに

50

終了する。いくつかの実施形態では、維持期は少なくとも3週間、少なくとも6週間、少なくとも9週間、少なくとも12週間、または少なくとも15週間続く。

【0320】

いくつかの実施形態では、導入期において、PI3K-デルタ阻害剤は、(S)-2-(1-(4-アミノ-3-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグもしくはプロドラッグであり、それは約200~約1200mg、約400~約1200mg、約400~約1000mg、約400~約800mg、約500~約1200mg、約500~約1000mg、約500~約800mg、約400mg、約500mg、約600mg、約700mg、約800mg、約900mg、約1000mg、または約1200mgの範囲の1日量で投与される。いくつかの実施形態では、PI3K-デルタ阻害剤、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグは、経口投与のために微粉化および/または配合される。いくつかの実施形態では、PI3K-デルタ阻害剤、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグは、摂食条件下で投与される。好ましい実施形態では、PI3K-デルタ阻害剤、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグは、維持期の間に約800mgで毎日投与される。

10

【0321】

いかなる理論にも拘束されることを望むものではないが、治療期における抗PD-1抗体(例えば、ペムブロリズマブ)または抗PD-L1抗体(例えば、アテゾリズマブまたはCK-301)の添加は、抗CD20抗体(例えば、ウブリツキシマブ)およびPI3K-デルタ阻害剤(例えば、TGR-1202)との組み合わせが投与される導入期の後、血液癌患者においてアポトーシスを誘導するための宿主T細胞の効力を増強し得ると考えられる。

20

VIII. キット

【0322】

一態様では、本開示は、血液癌に罹患している対象を治療するためのキットも提供する。キットは、以下のものを含む：(i)単回投与または複数回投与のウブリツキシマブと同じエピトープに結合する抗CD20抗体またはその断片、(ii)単回投与または複数回投与のPI3-キナーゼデルタ阻害剤であって、(S)-2-(1-(4-アミノ-3-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグである、PI3K-デルタ阻害剤、(iii)単回投与または複数回投与の抗PD1または抗PD-L1抗体、および(iv)本明細書に記載の方法に従って剤(i)~(iii)を使用するための説明書。

30

【0323】

いくつかの実施形態では、キット中の抗CD20抗体は、ウブリツキシマブまたはウブリツキシマブと同じエピトープに結合する抗CD20抗体(またはその断片)である。いくつかの実施形態では、キット中の抗CD20抗体は、ウブリツキシマブである。いくつかの実施形態では、ウブリツキシマブの単回用量は、約50~約1200mg、約100~約1000mg、約150~約900mg、約250~約1200mg、約250~約900mg、約350~約1200mg、約350~約900mg、約450~約1200mg、約450~約900mg、約550~約1200mg、約550~約900mg、約650~約1200mg、約650~約900mg、約750~約1200mg、約750~約900mg、または約50mg、約100mg、約150mg、約200mg、約250mg、約300mg、約350mg、約400mg、約450mg、約500mg、約550mg、約600mg、約650mg、約700mg、約750mg、約800mg、約850mg、約900mg、約950mg、または約1000mgのウブリ

40

50

ツキシマブを含む。いくつかの実施形態では、ウブリツキシマブ用量は、静脈内注入のために配合される。

【0324】

いくつかの実施形態では、キット中のPI3K-デルタ阻害剤は、(S)-2-(1-(4-アミノ-3-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグである。いくつかの実施形態では、キット中のPI3K-デルタ阻害剤は、微粉化される。いくつかの実施形態では、PI3K-デルタ阻害剤は、経口投与のために配合される。いくつかの実施形態では、単回投与PI3K-デルタ阻害剤は、約100~約1200mg、約200~約1000mg、約300~約1000mg、約400~約800mg、約100mg、200mg、約300mg、約400mg、約500mg、約600mg、約700mg、約800mg、約900mg、約1000mg、または約1200mgの(S)-2-(1-(4-アミノ-3-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを含む。いくつかの実施形態では、キット中のPI3K-デルタ阻害剤は、(S)-2-(1-(4-アミノ-3-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オンのPTSA塩であり、それはTGR-1202(ウムブラリシプトシル酸塩)としても公知である。いくつかの実施形態では、単回投与TGR-1202は、経口投与のための錠剤またはカプセル剤である。

10

20

【0325】

いくつかの実施形態では、キット中の抗PD-1抗体は、例えば、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、もしくはビジリズマブ、または本明細書に記載されるかもしくは当業者に公知である任意の他の抗PD-1抗体である。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はペムブロリズマブである。いくつかの実施形態では、単回用量は、約25mg~約300mg、約50mg~300mg、約100~約300mg、約150~300mg、約200~300mg、または約25mg、約50mg、約75mg、約100mg、約125mg、約150mg、約173mg、約200mg、または約250mg、または約300mgのペムブロリズマブを含む。いくつかの実施形態では、単回用量のペムブロリズマブは、静脈内注入のために配合される。

30

【0326】

いくつかの実施形態では、キット中の抗PD-L1抗体は、例えば、デュルバルマブ、BMS-936559、アテゾリズマブ、アベルマブ、または本明細書に記載の任意の他の抗PD-L1抗体(すなわち、CTI-07、CTI-09、CTI-48、CTI-49、CTI-50、CTI-76、CTI-77、CTI-78、CTI-57、またはCTI-58)であるか、または当業者に公知である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体は、アテゾリズマブである。いくつかの実施形態では、単回用量は、約1200mgのアテゾリズマブを含む。いくつかの実施形態では、単回投与アテゾリズマブは、静脈内注入のために配合される。

40

【0327】

いくつかの実施形態では、キットは、追加の抗癌剤をさらに含む。いくつかの実施形態において、追加の抗癌剤は、DNA相互作用剤(シスプラチンまたはドキソルビシンなど);トポイソメラーゼII阻害剤(エトポシドなど);トポイソメラーゼI阻害剤(CPT-11またはトポテカンなど);天然に存在するかまたは合成されたチューブリン相互作用剤(パクリタキセル、ドセタキセル、またはエポチロン(例えば、イクサベピロン)など);ホルモン剤(タモキシフェンなど);チミジル酸シンターゼ阻害剤(5-フルオロウラシルなど);および代謝拮抗物質(メトトレキサートなど);他のチロシンキナー

50

ゼ阻害剤（イレッサおよびOSI-774など）；血管新生阻害剤；EGF阻害剤；VEGF阻害剤；CDK阻害剤；SRC阻害剤；c-Kit阻害剤；Her1/2阻害剤および成長因子受容体に対して向けられたモノクローナル抗体（エルビタックス（EGF）およびハーセプチン（Her2）など）；および他のプロテインキナーゼモジュレーターからなる群から選択される化学療法剤である。

【0328】

当業者であれば、本明細書に記載の方法における使用のための本明細書に記載の剤（例えば、抗CD20抗体、PI3K-デルタ阻害剤、および抗PD-1抗体または抗PD-L1抗体）の開示される組み合わせは、当技術分野で周知である確立されたキット形式のうちの1つに容易に組み込むことができることを容易に認識するだろう。

10

【0329】

本発明は、以下の実施例によってさらに説明するが、これはさらなる限定として解釈されるべきではない。本出願全体で引用される全ての特許および非特許参考文献の内容は、その全体が参照により本明細書に明示的に組み込まれる。

実施例

実施例1 - 再発性/難治性（r/r）慢性リンパ性白血病（CLL）患者における、ウブリキシマブ（TG-1101）とウムブラリシプトシル酸塩（TGR-1202）の組み合わせでのペムブロリズマブの第I相/第II相研究

背景

【0330】

20

米国では、米国癌協会によると、2017年には、推定20,110例の新規CLLが報告されており、本疾患による死亡は合計4,660例である。CLLは、白血病と診断された全症例の3分の1を占める、主に高齢者に発症し、血液、骨髄、および二次リンパ組織でのクローン性成熟Bリンパ球の蓄積を特徴とする。CLLは、17p欠失、P53遺伝子突然変異、および11q欠失を含む、一般に治療がより困難であるいくつかのより高リスクの細胞遺伝学的異常を伴う、均一な病態ではない疾患（heterogeneous disease）である。Dohner, H.ら、N Engl J Med 343:1910-1916（2000年）を参照されたい。

【0331】

CLLは、細胞死を回避し腫瘍の生存を促進するために免疫調節異常を利用する障害である。モノクローナル抗体療法と組み合わせた化学療法レジメンは、CLL患者に対する現在の標準治療を構成する。化学療法に耐え得るCLL患者への最前線の治療としては一般的に、フルダラビン、およびシクロホスファミド、またはベンダムスチンのいずれかと組み合わせた抗CD20モノクローナル抗体リツキシマブが挙げられる。クロラムブシルは、抗CD20モノクローナル抗体と組み合わせても使用される。Fischerら、ASH年次総会、アブストラクトNo.435（2012年）、Eichhorst, B.ら、Blood 122:526-526（2013年）を参照されたい。リツキシマブに加えて、オフアツムマブおよびオビヌツズマブを含む他の抗CD20抗体もまた、CLLの治療のために検討されている（例えば、Goede, V.ら、N Engl J Med 370:1101-1110（2014年）を参照されたい）。

30

40

【0332】

イブルチニブ（IMBRUVICA（登録商標））を用いる治療は、CLL患者における臨床的有効性を実証した。Byrd, J. C.ら、N Engl J Med 371:213-223（2014年）を参照されたい。再発性疾患を有するCLL患者に対するイデラリシブ（ザイデリグ（登録商標））およびリツキシマブを使用する併用療法も報告されている。Furman, R. R.ら、N Engl J Med 370:997-1007（2014年）を参照されたい。イデラリシブ-リツキシマブ併用療法およびイブルチニブは、r/r CLL患者において臨床活性を示したが、いずれの治療レジメンも治癒的ではなく、いずれも結果として、末梢血または骨髄において完全奏効または最小限の残存陰性疾患を得る患者はまれであった。

50

【0333】

近年のデータは、PD-1およびそのリガンドPD-L1/PD-L2がCLLにおいて免疫回避を媒介することを示唆する。しかしながら、最近の研究(Ding, W.ら、「Pembrolizumab in patients with CLL and Richter transformation or with relapsed CLL」Blood 129:3419-3427(2017年))は、ペムブロリズマブ(「ペンブロ」)単独では、CLL患者において有効でないことを実証する(ORR 0%、中央値PFS 2.4ヶ月)。r/r CLLを有する5名の患者において、3名がイブルチニブ/ニボルマブの併用に応答した。Jain, N.ら、「Nivolumab Combined with Ibrutinib for CLL and Richter Transformation: A Phase II Trial」第58回ASH年次総会(San Diego, California; 2016年12月2~6日)アブストラクトNo. 59。PI3Kのシグナル伝達と免疫チェックポイント監視の間に重要な相互作用が存在する可能性があり、それによってPI3Kの阻害がPD-L1腫瘍発現を減少させる。この実施例では、r/r CLLにおいて、次世代の高特異的PI3K-阻害剤であるウムブラリシプトシル酸塩の安全性および活性を、ペンブロおよび糖鎖改変された抗CD20モノクローナル抗体ウブリツキシマブと組み合わせて試験した。これは、PD-1阻害剤とPI3K-阻害剤の組み合わせ、および可能な相乗活性の評価に関する最初の報告であると考えられる。

試験デザイン

【0334】

この第I/I相多施設共同臨床試験では、ペムブロリズマブ、TGR-1202(ウムブラリシプトシル酸塩)、およびウブリツキシマブが、治療を必要とする再発したまたは不応性の疾患を有するCLLの成人患者10名(1名はリヒタートランスフォーメーション(RT)を有する)に投与された。

【0335】

本研究は、ウブリツキシマブ+TGR-1202の併用導入治療後のペムブロリズマブ+TGR-1202+ウブリツキシマブの安全性を評価するために実施された。したがって、三種の組み合わせの安全性が主要評価項目であった。

【0336】

この研究はまた、再発難治性CLL患者における、ウブリツキシマブ+TGR-1202の併用導入治療後のペムブロリズマブ+TGR-1202+ウブリツキシマブの臨床的有効性も評価した。したがって、三種併用の有効性が、副次的評価項目であった。このコホートについて、有効性を全奏効率(ORR)、完全奏効率(CRR)、および無増悪生存期間(PFS)として測定した。

【0337】

奏効および有効性の評価項目は、2008年慢性リンパ性白血病に関する国際ワークショップ(IWCLL)ガイドラインに従って定義された。Hallek, M.ら、Blood 111:5446-5456(2008年)を参照されたい。

【0338】

この研究への参加に適格であるために、患者は以下の選択基準の全てを満たす必要がある:

1. CLLコホート-B細胞CLLの診断。診断は、医療記録に記載されているIWCLL基準に従って確立される。患者は、事前の1回の標準治療レジメンを少なくとも2サイクル受けていなければならない(以前の抗CD20抗体または細胞毒性薬(治療法または市販の療法など)は、単剤として、または併用療法の構成要素として投与されていてもよい)。

2. RTコホート-CLLのリヒタートランスフォーメーションの組織学的に確認された診断。患者は、CLLまたはRTのいずれかについて少なくとも1回の事前治療ラインを受けていなければならない。

10

20

30

40

50

3. CLL コホート - 治療開始のために承認された I W C L L 基準と一致する治療を必要とする CLL。以下の条件のいずれかが治療を必要とする CLL を構成する：

a. 貧血および / または血小板減少症の発症または悪化によって現れる進行性骨髄不全のエビデンス、

b. 重度の (すなわち、左肋骨縁の下 6 c m 以上の脾臓の下端)、進行性のもしくは症候性の脾腫、または

c. 重度の (すなわち、最長直径で 1 0 c m 以上)、進行性のもしくは症候性のリンパ節腫脹、または

d. 2 ヶ月の期間にわたる血中リンパ球絶対数 (A L C) の 5 0 % 以上の上昇または 6 ヶ月未満のリンパ球の倍加時間を伴う (初期 A L C が 3 0 , 0 0 0 / L 以上である限り)、
感染のない進行性リンパ球増加症、または

e. コルチコステロイドまたは他の標準的治療法に対する応答が乏しい自己免疫性貧血および / もしくは血小板減少症、または

f. 感染のエビデンスがない場合に発生する以下の疾患関連症状または徴候のいずれか 1 つ以上として定義される、全身症状：

i. 過去 6 か月以内の意図的でない 1 0 % 以上の体重減少、または

i i. 著しい疲労 (グレード 2 以上)、または

i i i. 2 週間以上の 1 0 0 . 5 ° F または 3 8 . 0 を超える発熱、または

i v. 1 か月を超える期間の寝汗。

4. 次のように定義される、妥当な臓器系機能：

a. 絶対好中球数 (A N C) > 7 5 0 / 血小板数 > 4 0 , 0 0 0 、

b. 正常値の上限 (U L N) の 1 . 5 倍以下の総ビリルビン、

c. 肝障害がない場合 U L N の 2 . 5 倍以下または肝障害がある場合 U L N の 5 倍以下のアラニンアミノトランスフェラーゼ (A L T) およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (A S T) 、

d. 算出されたクレアチニンクリアランス > 3 0 m L / 分 (C o c k c r o f t - G a u l t の式により算出)、

5. E C O G のパフォーマンスステータス 2 、

6. 1 8 歳以上の男性または女性、

7. 経口薬の飲み込み能力および保持能力、

8. 妊娠する可能性のある女性対象は、外科的に不妊であるか、閉経後 (施設のガイドラインによる) であるか、または治験薬開始前の 2 週間、治療期間中、および治験薬の最終投与後の 3 0 日間、医学的に許容される避妊薬の使用に同意する必要がある。生殖能力を有する全女性対象は、サイクル 1、1 日目の前 3 日以内に妊娠検査が陰性である必要がある。生殖能力のある女性または男性は、医学的に許容される避妊薬の使用に同意することなしには参加できない場合がある。妊娠する可能性のある対象は、コンドーム、隔膜、子宮頸管キャップ、子宮内避妊器具 (I U D) 、外科的不妊 (卵管結紮術、またはパートナーが精管切除術を受けている) 、経口避妊薬を含むように 2 つの形態の医学的に許容される避妊薬を使用する必要がある、または、治験薬投与開始前 2 週間、本研究に参加中、および治験薬の最終投与後 3 0 日間、異性間の性交を完全に中止することに同意する必要がある。排卵日の間、排卵の後などの、周期の特定の時点でのみの禁欲および膣外射精は、許容できる受胎調節方法ではない。治験医は、受胎調節の形式を承認する必要がある。女性対象は、この調査試験に参加している間、または治験薬物の最後の投与後 3 0 日間、妊娠してはならない。男性対象は、この治験中または治験薬物の最後の投与後 3 0 日間、子供をもうけること、または精子を提供することをしてはならない。

9. 治験およびフォローアップ手順を遵守し、書面によるインフォームドコンセントを行う意思および能力。

【0339】

以下の除外基準のいずれかに合致した患者は、本治験に登録されなかった：

1. 登録から 1 4 日以内に癌療法 (すなわち、化学療法、放射線療法、免疫療法、生物学

10

20

30

40

50

的療法、ホルモン療法、手術および／または腫瘍塞栓術)、または任意の治験薬を受けている患者。

2. 慢性活動性B型肝炎(B型肝炎ワクチン接種歴のない患者を含まないHBV、もしくは陽性血清B型肝炎抗体)、または慢性活動性C型肝炎感染(PCRによって確認される陰性C型肝炎を含まない)、サイトメガロウイルス(CMV)、または既往HIV歴のエビデンス。

3. 皮膚または爪の局所的な真菌感染症を除く、進行中の全身性の細菌性、真菌性またはウイルス性の感染症のエビデンス(患者は、治験責任医師の裁量で予防的抗ウイルス療法または抗菌療法を受けている可能性がある)。

4. 以下のような、治験への参加に影響を与え得る、あらゆる重症のかつ／または管理されていない医学的状態または他の状態:

a. 症候性心不全、または確認されたうっ血性心不全の既往歴(ニューヨーク心臓協会機能分類III~IV)、

b. 無作為化後3ヶ月以内の心筋梗塞、

c. QTcF>470ミリ秒、

d. 投薬によってうまく制御されていない狭心症、

e. 無作為化後3ヶ月以内の脳血管発作(CVA)、一過性脳虚血発作(TIA)、血管形成術、心臓血管/血管ステント留置術を含む、十分に制御されていないか、または臨床的に有意なアテローム性動脈硬化性血管疾患。

5. 適切に治療された基底癌、扁平上皮癌または非黒色腫皮膚癌を除く治験参加の2年以内の悪性腫瘍、子宮頸部上皮内癌、6ヶ月以内に膀胱内化学療法またはBCGで治療されていない表在性膀胱癌、限局性前立腺癌および少なくとも3ヶ月の間隔をあけた2回の連続測定での1.0mg/dL未満のPSA。最新のものは治験参加の4週間以内である。

6. 活発な自己免疫疾患を有する患者(自己免疫性溶血性貧血または特発性血小板減少性紫斑病(ITP)を除く)。

投与スケジュール

【0340】

以下の3段階投与スケジュールに基づいて、10名の対象を治療した。

導入期(サイクル1および2、各サイクル=28日)

【0341】

適格な患者に、800mgのTGR-1202(ウムブラリシプトシル酸塩)を毎日経口投与した。

【0342】

適格な患者にまた、サイクル1および2の1、8、および15日目に、静脈内(IV)注入により900mgのウブリツキシマブを投与した。サイクル1では、腫瘍溶解症候群および注入関連反応の危険性を最小限にするために、ウブリツキシマブの投与量を2日間に分割した(1日目に最大150mgおよび2日目に750mg)。

治療または強化期(サイクル3~6、各サイクル=21日)

【0343】

治療期において、以下の投与スケジュールに従って、ペムプロリズマブをウブリツキシマブおよび毎日のTGR-1202と組み合わせて3週間ごとに開始した。

【0344】

ウブリツキシマブ: サイクル4および6の15日目に900mgのIV注入。

【0345】

TGR-1202: 1日800mgの経口投与。

【0346】

ペムプロリズマブ: 用量レベル1: ペムプロリズマブの100mgのIV注入を4治療サイクルの間3週ごとに投与した。ペムプロリズマブは各21日サイクルの1日目に投与した。用量レベル2: ペムプロリズマブの200mgのIV注入を4治療サイクルの間3週ごとに投与した。ペムプロリズマブは各21日サイクルの1日目に投与した。

10

20

30

40

50

維持期（7サイクル以上、各サイクル＝28日）

【0347】

サイクル6完了時に、患者は、進行性疾患（PD）または許容できない毒性までの維持療法として、毎日800mgのTGR-1202（ウムブラリシプトシル酸塩）を継続した。

奏効評価は、IWCLL 2008基準に基づき、ウムブラリシプトシル酸塩＋ウブリツキシマブ（2ヶ月）、ウムブラリシプトシル酸塩、ウブリツキシマブ、ペンプロ（6ヶ月）の後、および12ヵ月目にウムブラリシプトシル酸塩による維持の間に実施された。スクリーニング、2ヶ月目、および6ヶ月目に相関分析のために末梢血および/または骨髓生検組織を得た。相関分析のために、単核細胞を濃縮し、凍結保存した。凍結保存細胞を多色免疫表現型検査に供して：B細胞（CD5、CD38、CD3、HLA-DR、CD19、PD-L2、CD27、PD-L1および生存度）およびT/NK細胞（CD8、CD56、CCR7、CD3、CD4、IgG4、CD19、TIM-3、CD25、PD1および生存度）を分析した。

【0348】

導入期完了後、奏効評価および相関サンプリングを実施し、次いで、患者はTGR-1202およびウブリツキシマブと組み合わせてペムプロリズマブを受けた。2つの別々の期（ウブリツキシマブ＋TGR-1202、続いてペムプロリズマブ＋TGR-1202＋ウブリツキシマブ）のこの独特のデザインは、CLLにおけるPD-1シグナル伝達ブロックの重要性および活性を初めて*in vivo*でCLLにおいて研究するため、かつ同時にウブリツキシマブおよびTGR-1202の組み合わせに対するペムプロリズマブの追加された毒性を評価するために、設計された。

【0349】

この治験は、用量レベルごとに3～6名の患者の2つのコホートにおける用量漸増のための、伝統的な3＋3第I相試験デザインを使用した。最初のペムプロリズマブ用量レベル（100mg）で最初の3名の対象がいずれも、用量制限毒性（DLT）を経験しなかった場合、用量漸増を次のレベル（200mg）に進めた。用量制限毒性が観察されなかった場合には、最低3名の対象を最初の用量レベルで評価した。100mgのペムプロリズマブ用量レベルでは、3名の対象においてDLTは報告されなかった。最初の3名の登録された対象において、上昇したALT/ASTの1つのDLTが200mgのペムプロリズマブ用量レベルで報告され、この用量レベルにおいてさらに3名の対象の登録を必要とした。他のDLTは報告されなかった。

【0350】

患者は、決定的な疾患の進行、許容できない毒性、または他の理由で治験を中止するまで治療を受け、継続する。進行以外の理由で研究治療を中止した患者は、登録時から1年の期間にわたり、進行および/または生存について引き続き追跡される。表6は、各試験来診時に実施された必要な全ての評価を列挙する。

10

20

30

【表 7】

C L L 患者のための試験評価および治療スケジュール

サイクル 1、 2、および 7 以上=28 日 サイクル ³ ~ 6=21 日	スクリー ーニン グ	サイクル 1 ¹				サイクル 2 ²			サイク ル 3、 4、5、 6 ²	サイ クル 4&6 ²	維持 ³	治療完了 時 ⁴
		D1	D2	D8	D15	D1	D8	D15				
インフォーム ドコンセント	X											
病歴	X											
E C O G パフ ォーマンスス テータス	X	X				X			X		X (q3 mo) ⁷	
理学的検査	X	X				X			X		X (q3 mo) ⁷	
バイタルサイ ン	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X (q3 mo) ⁷	
血液学	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X (q3 mo) ⁷	
化学、L D H、 尿酸	X	X				X			X	X	X (q3 mo) ⁷	
EKG	X											
ウブリツキシ マブ 900mg		X*	X*	X	X	X	X	X		X		
B/C型肝炎血 清学、定量Ig、 クームス試験	X											
I Vコントラ ストでのC T 画像（首、胸、 腹部、骨盤）	X ⁵								X ⁶		X ⁶	
血清妊娠検査	X ⁸							X	X ⁶			
臨床検査 (PB/BM)	X ⁹ (PB/BM)							X ⁹ (P B)		X ⁹ (PB / BM)		X (PB/BM)
TGR-1202 (800mg)		1 日 1 回（疾患が進行するまで）										
ペムブロリズ マブ									X			
奏効評価									X ⁶		X ⁶	
有害事象 評価		X	X	X	X	X	X	X	X		X (q3 mo) ⁷	X
確認評価 (Conmed Assessment)		X	X	X	X	X	X	X	X		X (q3 mo) ⁷	

10

20

30

40

表 6

* 1 日目に 1 5 0 m g の注入、および 2 日目に 7 5 0 m g の注入

¹ 治療投与 + / - 1 日の時間枠。理学的検査、バイタルサイン、E C O G P S、血液学および血清化学訪問日数 - 1 日の時間枠。² 治療投与 + / - 3 日の時間枠。理学的検査、バイタルサイン、E C O G P S、血液学

50

および血清化学訪問日 - サイクル 2 ~ 6 について 3 日の時間枠。

³ 治療投与および実験室または他の評価 + / - 7 日の時間枠。

⁴ 治療終了後の訪問によって解決されない临床上重大な有害事象または異常な結果が観察される場合、試験薬の中止後 30 日にわたり、監視および記録を継続する。

⁵ サイクル 1 / 1 日目の前 30 日以内のベースライン CT スキャン。

⁶ CT 検査 / 奏効評価 + / - 7 日の時間枠。標準治療による、8 週目 (2 サイクル目の終わり)、24 週目 (6 サイクル目の終わり)、試験の 12 ヶ月後 (52 週後)、その後 12 ヶ月後に試験責任医師の裁量での、CT スキャン / 奏効評価。

⁷ 少なくとも 3 ヶ月に 1 回の、または試験責任医師の裁量による訪問。

⁸ サイクル 1 / 1 日目の少なくとも 72 時間前の血清妊娠検査。患者が閉経を経験したか、子宮 / 卵巣がない場合には、省略可能。

⁹ サイクル 1 前 30 日以内に実施した末梢血および骨髓試料。サイクル 2 の完了前の 14 日以内にのみ末梢血サンプル。これは、サイクル 3、1 日目のペムブロリズマブ前に採取され得る。末梢血および骨髓は、サイクル 6 の終了後 7 日以内にのみ。骨髓試料は、必要に応じて有効性評価にも使用される。

方法評価

【0351】

臨床検査に加えて、画像に基づく評価をこの試験で全ての登録患者に対して用いた。CT スキャンが X 線撮影腫瘍評価のための好ましい方法であったが、MRI スキャンを、これが好ましい代替手段であり得る患者に使用してもよい。MRI を行う場合は、胸部の非造影 CT を行うものとする。造影スキャンが好ましいが、造影剤の使用が医学的に禁忌である患者においては、ヨウ素含有またはガドリニウム造影材料を省略してもよい。胸部 X 線検査、超音波検査、内視鏡検査、腹腔鏡検査、PET、放射性核種スキャン、または腫瘍マーカーは、奏効評価について考慮されない。

【0352】

X 線撮影による評価については、同一の評価方法および同一の技術 (例えば、スキャンの種類、スキャナ、患者の位置、造影剤投与量、注入 / スキャン間隔) を使用して、ベースライン時および試験中およびフォローアップ中にそれぞれ同定され報告された病変を特徴付けた。しかしながら、ベースライン時に造影剤なしで患者の撮影を行った場合、患者が造影剤を許容できない場合を除き、その後の評価は造影剤を用いて行った。

標的病変

【0353】

ベースライン時に、試験中の疾患状態を定量化するために使用されるであろう標的病変として、最大 6 個のリンパ節を選択した。理想的に、標的病変は身体の異なる領域に位置していた。末梢結節のみを標的病変として選択する必要がある。しかしながら、これらの部位が関与する場合は常に、疾患の縦隔領域および後腹膜領域を評価するならば最適である。

【0354】

標的病変を、ベースライン時に、および試験評価スケジュールに従って、測定しかつ記録した。各標的病変について、断面寸法 (最大断面直径、すなわち LD x LPD) を記録した (単位 cm)。各標的病変について垂直直径の積 (PPD) (単位 cm^2) と全ての標的病変について積の合計 (SPD) (単位 cm^2) を計算し、記録した。ベースライン SPD を、これにより治療中の客観的腫瘍応答を特徴付ける基準として使用した。個々の病変の最低 LD および最低 SPD を、CLL の進行を特徴付ける基準として使用する。全ての LD および LPD 直径を、センチメートルで報告し、全ての PPD および SPD を平方センチメートルで報告した。

【0355】

結節腫瘍が異常であり、かつベースラインで測定可能である場合、結節腫瘍を結節性標的病変として選択してよかった。リンパ節病変は、それが 1.5 cm を超える単一直径を有する場合は異常とみなされ、LD が 1.0 cm 以上であり、かつ LPD も 1.0 cm 以

上である断面において正確に測定できる 2 つの垂直直径を有する場合は、測定可能とみなされる。

【0356】

フォローアップの時点で、個々の病変について LD および全結節標的病変の SPD を検討した。直径 0 cm 超、1.0 cm 未満の 1 つまたは両方の直径を有する結節標的病変は、信頼性をもって測定できないため、これらの基準を満たす各直径にデフォルト値 1.0 cm を割り当て、その結果得られる PPD を SPD 計算で使用した。この慣習に基づいて、SPD 値が 0 cm^2 を超える場合であっても（すなわち、いずれのリンパ節も 1.0 cm² 未満であれば）、CR を得ることができる。

【0357】

LD が 1.5 cm を超え、LPD が 1.0 cm を超える新しい結節を、進行性疾患（PD）と見なした。

【0358】

大きいリンパ節腫瘍が複数の構成要素に分割される場合には、サイズに関係なく全ての副構成要素を SPD の計算に用いた。病変の進行は、副構成要素の SPD に基づいた。病変副構成要素は、算出された真の PPD を有する。同様に、目に見えるが異常でも測定可能でもない病変副構成要素は、SPD を計算する際に使用される 1.0 cm^2 （ $1.0 \text{ cm} \times 1.0 \text{ cm}$ ）のデフォルト PPD を有する。

【0359】

病変が融合した場合には、病変間の境界を確定し、そうして各個別の病変の LD を測定し続けることができる。病変がこの境界によって分離できない形で病変が融合した場合には、新たに融合した病変を二次元的に測定した。

脾臓および肝臓

【0360】

脾臓および肝臓の両方を、CT / MRI スキャンによって、およびベースラインでのおよび試験評価スケジュールによる理学的検査によって評価した。各臓器の最長垂直寸法（LVD）のベースライン値および最下点を、治療中の CLL の測定可能な寸法の客観的腫瘍応答をさらに特徴付けるための基準として使用した。全ての脾臓および肝臓の LVD 測定値を、センチメートル単位で記録した。

【0361】

画像診断により、LVD が 12 cm を超える場合は脾臓が肥大していると考えた。LVD は、脾臓が可視化される切片の数に切片の厚さを掛けることによって得られる（例えば、脾臓が厚さ 0.5 cm を有する 14 枚の連続断面画像において見られる場合、LVD は 7 cm として記録される）。

【0362】

ベースライン時、または脾臓の LVD 最下点において脾腫大を有する患者では、脾臓のそれぞれの応答および進行の評価は、全脾臓 LVD に対する変化ではなく、ベースラインまたは最下点における脾臓の肥大に対する変化のみを考慮した。

【0363】

脾腫大応答を宣言するには、脾臓の肥大におけるその LVD のベースラインからの 50 % の減少（最小 2 cm^2 の減少）または画像診断による 12 cm 以下までの減少を必要とした。逆に、脾臓の肥大の進行を宣言するには、最下点から 50 % 以上の脾肥大の増加（最小 2 cm の増加）を必要とした。画像診断により、LVD が 18 cm を超える場合には、肝臓が肥大しているとみなした。

【0364】

肝腫大応答を宣言するには、肝臓の肥大におけるその LVD のベースラインからの 50 % の減少（最小 2 cm^2 の減少）または 18 cm 以下までの減少を必要とした。逆に、肝臓の肥大の進行を宣言するには、最下点から 50 % 以上の肝肥大の増加（最小 2 cm の増加）を必要とした。

非標的病変

10

20

30

40

50

【 0 3 6 5 】

標的病変として定量化のために選択されなかった他の測定可能でかつ異常な結節病変はいずれも、非標的病変と見なした。さらに、双方の直径が 1 . 0 c m 未満の結節性病変、結節外病変、骨病変、軟膜疾患、腹水、胸膜液または心膜液、皮膚または肺のリンパ管炎、確認されずその後画像化技術を行った腹部腫瘤、嚢胞性病変、以前に照射を行った病変、およびアーチファクトを伴う病変などの、C L L の測定不可能なエビデンスを、非標的疾患と見なした。

【 0 3 6 6 】

非標的疾患の有無を、ベースライン時および治療中に規定の間隔で記録した。ベースラインで存在する場合、最大 6 つの非標的病変を記録するものとする。ベースラインでの非標的疾患を、治療中における客観的腫瘍反応の評価中の C L L の退行または進行をさらに特徴付けるための一般的な基準として使用した。測定を必要とせず、これらの病変を、「存在する」または「存在しない」として追跡した。

腫瘍の応答および進行の定義

【 0 3 6 7 】

完全奏効 (C R) の基準を満たすには、以下の基準が全て満たされているものとする：

- (1) 新規疾患のエビデンスがない。
- (2) 末梢血中 A L C $< 4 \times 10^9 / L$ 。
- (3) 全ての標的結節腫瘤の退縮が正常 L D サイズに対し 1 . 5 c m 以下。
- (4) 正常な脾臓および肝臓の大きさ。
- (5) 全ての結節非標的疾患の正常への退縮および全ての検出可能なものの消失。
- (6) 非結節性、非標的疾患。
- (7) その年齢において正常細胞である骨髓試料において有核細胞の 3 0 % 未満がリンパ系細胞でありかつリンパ系結節がないと定義される、形態学的に陰性の骨髓。
- (8) 以下の基準を全て満たす末梢血数：
 - (i) A N C $> 1 . 5 \times 10^9 / L$ 、外因性増殖因子 (例えば、G - C S F) は不要。
 - (i i) 血小板数 $100 \times 10^9 / L$ 、外因性増殖因子は不要。
 - (i i i) ヘモグロビン $110 g / L$ ($11 . 0 g / d L$)、赤血球輸血はない、または外因性増殖因子 (例、エリスロポエチン) は不要。

【 0 3 6 8 】

C R の全基準 (骨髓基準を含む) を満たすが、持続性貧血、血小板減少症、または好中球減少症、または以前のもしくは進行中の薬物毒性に関連する (C L L には関連しない) 低形成髄を有する患者は、不完全な骨髓回復を伴う C R (C R i) と見なした。

【 0 3 6 9 】

部分奏効 (C R) の基準を満たすには、以下の基準が全て満たされているものとする：

- (1) 新規疾患のエビデンスがない。
- (2) このうち 1 つの基準のみを必要とする 2 つの例外：1) ベースライン時にリンパ節症のみが存在する；2) ベースライン時にリンパ節症およびリンパ球増加症のみが存在する、を除き、以下の基準の 2 つ以上を満たす疾患状態の変化。これら 2 つの場合には、リンパ節腫症のみが下に指定された程度まで改善しているものとする：
 - (i) ベースラインリンパ球増加症 (A L C $4 \times 10^9 / L$) を有する患者において、末梢血 A L C のベースラインから 5 0 % の減少または $< 4 \times 10^9 / L$ までの減少。
 - (i i) 標的結節病変の S P D におけるベースラインから 5 0 % 以上の減少。
 - (i i i) ベースラインにおいて脾肥大を有する患者において、上で定義された脾腫大応答。
 - (i v) ベースラインにおいて肝肥大を有する患者において、上で定義された肝腫大応答。
 - (v) C L L 骨髓浸潤または B リンパ球結節におけるベースラインから 5 0 % 以上の減少。
- (3) 決定的な P D の基準を満たす、標的の、脾臓の、肝臓の、または悪化を有する非標

10

20

30

40

50

的の疾患がない。

(4) 以下の基準の1つを満たす末梢血数：

(i) 外因性増殖因子（例えば、G-CSF）を必要とせずに、ANC $> 1.5 \times 10^9 / L$ またはベースラインに対し50%を超える増加。

(ii) 外因性増殖因子を必要とせずに、血小板数 $> 100 \times 10^9 / L$ 、またはベースラインに対し50%以上の増加。

(iii) 赤血球輸血または外因性増殖因子（例えば、エリスロポエチン）を必要とせずに、ヘモグロビン $> 110 g / L$ ($11.0 g / dL$) またはベースラインに対し50%以上の増加。

【0370】

10

安定疾患（SD）の基準を満たすには、以下の基準を満たすものとする：

(1) 新規疾患のエビデンスがない。

(2) PRに適格な腫瘍縮小の十分なエビデンスも、疾患の決定的な進行（PD）に適格な腫瘍増殖の十分なエビデンスも存在しない。

【0371】

以下のいずれかの事象の発生は、決定的なPDを示す：

(1) 何らかの新しい疾患のエビデンス：

(i) LDが1.5 cm超かつLPDが1.0 cm超である新しい節、

(ii) 最小LVDが1.4 cmである新しい脾腫または再発した脾腫大、

(iii) 最小LVDが2.0 cmである新しい肝肥大または再発した肝肥大、

20

(iv) 消散した結節外病変の明白な再発、

(v) あらゆる大きさの新たな明白な結節外病変、

(vi) * 新たな非標的疾患（例：滲出液、腹水症、またはCLLに関連する他の臓器異常）。

* 組織学的に確認されない限り、孤立した新たな滲出液、腹水症、または他の臓器異常は、PDの単独の十分なエビデンスではない。したがって、これが見た目に新しい疾患の唯一の徴候である場合には、PDの宣言は行なわれない。

(2) 標的病変、脾臓もしくは肝臓、または非標的疾患の悪化のエビデンス：

(i) 標的病変のSPD最下点からの50%以上の最下点からの増加、

(ii) 個々の節点のLDまたは結節外腫瘍（LD $> 1.5 cm$ およびLPD $> 1.0 cm$ を有する）の最下点からの50%以上の増加、

30

(iii) 最下点からの50%以上の脾肥大の増加として定義される（最小2 cmの増加および最小LVD 1.4 cm）、脾臓の進行、

(iv) 最下点からの50%以上の肝肥大の増大として定義される（最小2 cmの増加および最小LVD 2.0 cm）、肝臓の進行、

(v) 非標的疾患のサイズの明白な増大（例えば、滲出液、腹水症、またはCLLに関連する他の臓器異常）、

(vi) 生検によって確立されるより侵襲性の組織構造（例えば、リヒター症候群）へのトランスフォーメーション（患者がCLL進行についての以前の客観的な記録をもたない場合、生検の日付がCLL進行の日付とみなされる）。

40

(3) CLLに起因する血小板数またはヘモグロビンの減少は、自己免疫現象に起因せず、クローン性CLL細胞の浸潤を示す骨髓生検によって確認される：

(i) 現在の血小板数は $< 100 \times 10^9 / L$ であり、試験中の最高血小板数から50%を超える減少があった。

(ii) 現在のヘモグロビンは $< 110 g / L$ ($11.0 g / dL$) であり、試験中の最高のヘモグロビンから20 g / L ($2 g / dL$) を超える減少があった。

【0372】

真の進行の有無について不確実性がある場合、患者は治験を継続し、IRCにより進行状況を確認するまでの間、綿密な観察下に置かれたままであった。特に、CLLの悪化の客観的エビデンスの不在下での全身症状の悪化は、決定的な疾患の進行とは見なされな

50

った。そのような患者においては、全身症状にのついてC L L 関連および非C L L 関連の両方の原因が考慮された。

【0373】

治験を一時的に中断している間の疾患の悪化（例えば、間欠性疾患）は、必ずしも治験に対する抵抗性を示すものではない。これらの場合、決定的な疾患の進行が発生したかどうかを実証するために、C T / M R I または他の関連する評価を検討した。その後の評価が、患者が持続性の決定的なC L L の進行を経験したことを示唆した場合、進行日は、進行が最初に客観的に実証された時点とした。

【0374】

P D のエビデンスのなかった患者では、以下のいずれかの状態の発生が、奏効評価不能 (N E) を示した：

- (1) 画像がない、または画像が不適切であるか、もしくは不足している。
- (2) その時点で、肝臓および脾臓の画像が不足している（ただし、脾臓摘出術を受けたことがわかっている患者において、脾臓画像がないことはN E 指定にならないことを除く）。

結果：

【0375】

10名の患者が最初に治療された：C L L 9名（100mg ペンブロコホート3名、200mg ペンブロコホート6名）およびリヒタートランスフォーメーション1名（100mg ペンブロコホート）。この実施例は、安全性および有効性について評価可能であった9名のC L L 患者について報告する。ベースラインの人口統計は以下の通りであった：男性 / 女性（5 / 4）、年齢中央値71歳（範囲60～81歳）、中央値前治療1（1～3）、不応性78%。本試験の登録前に、56%がB T K 阻害剤（イブルチニブまたはアカラブルチニブ）で治療され、その全てがB T K 治療に不応性であった。78%が少なくとも1つの高リスク遺伝的特徴を有した（d e l 17p、d e l 11q、T P 53 m u t、N o t c h 1 m u t または複合核型）。サイクル3～6の間（ウムブラリシプトシル酸塩、ウブリツキシマブ、およびペンブロの組み合わせ）の全てのグレードおよびグレード3以上の有害事象（A E）を表7に列挙する。注目すべきことに、1名のみが用量制限毒性（D L T）を発生し（A L T / A S T 上昇 - 200mg ペンブロコホート）、これは6名の患者への拡大をもたらしたが、追加のD L T は報告されていない。最大耐量（M T D）には至らず、そのため主要試験のエンドポイントを満たした。肺炎、大腸炎、および高トランスアミナーゼ血症を含むP I 3 K - デルタ関連の毒性の3以上の予想グレード（1事象）における増加は観察されなかった。O R R は、非B T K 不応性患者では75%（3 / 4）、B T K 不応性患者では60%（3 / 5）であった。

【0376】

この分析の時点では、1名の患者のみが進行性疾患（P D）を経験し、死亡は観察されなかった（図7）。9名の患者のうち8名が追跡調査中である（4～21ヶ月以上の範囲）。注目すべきことに、患者1は維持期に参加しないことを選択し、治療を受けずに継続して21ヶ月以上の無増悪生存期間（P F S）を達成している。図8は、9名のC L L 試験患者全員についての「スーマープロット」を含む。4名の患者が詳細な相関分析を受けた。1名の患者では、ペンブロによる治療後にP D - L 1 / P D - L 2 を発現する骨髓C L L 細胞の20倍の増加があった。主要T細胞サブセット（T r e e gを含む）とP D 1レベルの割合には、治療中に認識できるほどの変化はなかった。

10

20

30

40

【表 8】

ウムブラリシプトシル酸塩＋ウブリツキシマブ＋ペンブロ（n＝9）によるサイクル3～6の間の全ての因果関係有害事象（AE）（全てのグレード＞20％、および全てのグレード3／4のAE）

有害事象（AE）	全グレード (N)	全グレード (%)	グレード 3/4 (N)	グレード 3/4 (%)
好中球減少症	4	44	3	33
咳	4	44		
白血球減少症	3	33	1	11
食欲減退	3	33		
貧血	2	22	1	11
血中ALPホスファターゼ増加	2	22		
寒気	2	22		
疲労	2	22		
頭痛	2	22		
甲状腺機能低下症	2	22		
浮腫	2	22		
口咽頭痛	2	22		
発疹	2	22		
血小板減少症	2	22		
AST/ALTの増加	1	11	1	11

10

20

表 7

結論：

【0377】

これは、CLL患者において抗PD-1療法と組み合わせて試験されたPI3K- 阻害剤の最初の報告である。ウムブラリシプトシル酸塩＋ウブリツキシマブ＋ペンブロの三種の組み合わせは、BTK阻害剤療法に不応である患者において、持続的応答を有し、忍容性が良好であった。登録は、CLLおよびリヒター変換コホートの両方で進行中である。

30

実施例2 - B細胞悪性腫瘍を有する患者を治療するためのウブリツキシマブ、TGR-1202、およびアテゾリズマブの併用

試験デザイン

【0378】

第I/I相臨床試験では、ウブリツキシマブ、TGR-1202、およびアテゾリズマブが、治療を必要とする再発したまたは不応性の疾患の患者を含む、B細胞悪性腫瘍（例えば、CLL、NHL）の患者に投与される。この試験は、再発難治性B細胞悪性腫瘍患者における、ウブリツキシマブ＋TGR-1202の併用導入治療後のTGR-1202＋ウブリツキシマブ＋アテゾリズマブの安全性を決定するために行われる。

40

【0379】

この試験はまた、再発難治性B細胞悪性腫瘍患者におけるウブリツキシマブ＋TGR-1202の併用導入治療後のTGR-1202＋ウブリツキシマブ＋アテゾリズマブの臨床的有効性を評価する。有効性は、このコホートについての全奏効率、完全奏効率、無増悪生存期間として測定される。

【0380】

投与スケジュールおよび抗腫瘍反応の評価は、抗PD-1抗体であるペムブロリズマブの代わりに、抗PD-L1抗体であるアテゾリズマブを治療期において投与すること以外は、実施例1に記載したとおりである。これに関して、導入および治療期における、ウブリツキシマブおよびTGR-1202の投薬量は、実施例1に記載したものと同一である

50

が、治療期における抗PD-L1抗体、アテゾリズマブの投薬量は、以下のとおりである：

【0381】

用量レベル1：アテゾリズマブ：4治療サイクルの間3週ごとに600mgをIV注入。アテゾリズマブは、各21日サイクルの1日目に投与される。

【0382】

用量レベル2：アテゾリズマブ：4治療サイクルの間3週ごとに1200mgをIV注入。アテゾリズマブは、各21日サイクルの1日目に投与される。

実施例3 - B細胞悪性腫瘍を有する患者を治療するための、ウブリツキシマブ、TGR-1202、およびアテゾリズマブの併用（導入期なし）

試験デザイン

【0383】

第I/I相臨床試験では、ウブリツキシマブ、TGR-1202、およびアテゾリズマブが、治療を必要とする再発した、難治性の、または侵襲性の疾患の患者を含む、B細胞悪性腫瘍（例えば、CLL、NHL、リヒター・トランスフォーメーション）の患者に投与される。この試験は、再発難治性B細胞悪性腫瘍患者においてウブリツキシマブ+TGR-1202の併用導入療法を行わずにTGR-1202+ウブリツキシマブ+アテゾリズマブの三種の組み合わせの安全性を決定するために行われる。

【0384】

この試験はまた、再発難治性B細胞悪性腫瘍患者においてウブリツキシマブ+TGR-1202の併用導入治療を行わずに、TGR-1202+ウブリツキシマブ+アテゾリズマブの臨床的有効性を評価する。有効性は、このコホートについての全奏効率、完全奏効率、無増悪生存期間として測定される。抗腫瘍反応の評価は、実施例1に報告されるように実施される。

【0385】

導入期がないので、この三種組み合わせの投与スケジュールは、抗PD-L1抗体であるアテゾリズマブを抗PD-1抗体であるペムブロリズマブの代わりに投与することを除いて、実施例1の治療期に記載したとおりである。また、実施例1とは異なり、3つの剤全で（TGR-1202+ウブリツキシマブ+アテゾリズマブ）をサイクル1の1日目に一緒に投与する。ウブリツキシマブおよびTGR-1202の投薬量は、実施例1に記載のものと同じであり、抗PD-L1抗体、アテゾリズマブの投薬量は実施例2に記載のとおりである。

実施例4 - 最適化PD-L1抗体の産生

【0386】

抗原を、EZ-Link Sulfo-NHS-Biotinylation Kit（Pierce製）を用いてビオチン化した。ヤギ抗ヒトF(ab')₂ カッパ-FITC（LC-FITC）、エクストラビジン-PE（EA-PE）、およびストレプトアビジン-633（SA-633）は、それぞれSouthern Biotech、Sigma、およびMolecular Probesから入手した。ストレプトアビジンマイクロビーズおよびMACS LC分離カラムは、Miltenyi Biotecから購入した。

親和性成熟

【0387】

ナイーブクローンの結合最適化を、3つの成熟戦略：VH CDRH1/CDRH2の多様化、VH遺伝子のPCR突然変異誘発、およびCDRH3に焦点を当てたVH突然変異誘発を利用して実施した。

CTI-07系統

【0388】

最適化の第1のサイクルは、当技術分野で公知の技術を用いる突然変異誘発PCRによってCTI-07 VH遺伝子が多様化されたライブラリーから改良された結合剤を選択

10

20

30

40

50

することに焦点を合わせた。ラウンド1：選択を、酵母の表面上に全長CTI-07 IgGのVH突然変異型を提示することによって行った。これらのライブラリーを100 nM ビオチン化PD-L1とインキュベートし、次いで抗LC FITC 試薬（IgGの発現）によるIgGの発現およびSA-633（抗原結合の検出）ならびにヨウ化プロピジウム染色による生存細胞を検出した。最上位の抗原結合/IgG発現細胞をFACSによって選択した。ラウンド2：選択を、抗原結合を識別するために10 nM ビオチン化PD-L1を使用することを除いて、ラウンド1と同様に行った。ラウンド3：ライブラリーの発現を、ラウンド1および2に従って実施した。ラウンド3は、選択結果から非特異的抗体を除去するために多特異性試薬（PSR）を使用した（Xu, Y.ら、PIDS 26 : 663 - 670（2013年））。これらのライブラリーを1 : 10 希釈のビオチン化PSR 試薬とインキュベートし、IgGの発現を抗LC FITC 試薬（IgG発現）によって検出し、PSR結合をEA-PE（抗原結合の検出）により、かつ生存細胞をヨウ化プロピジウム染色により検出した。IgG陽性細胞、PSR陰性細胞、PI陰性細胞の最上位1 ~ 2 %を選別し、ラウンド4に移した。ラウンド4：選択を、抗原結合を識別するために1 nM ビオチン化PD-L1を使用することを除いて、ラウンド2と同様に行った。最上位クローンをプレーティングし、独特のIgG配列を決定するために配列決定を行った。独特のIgG配列を抗体産生、精製、および特徴付けに供した。

【0389】

最適化の第2のサイクルは、VH遺伝子が突然変異誘発PCRにより多様化される一方で縮重CDRH3オリゴも利用してCDRH3内の突然変異誘発率を増加させているライブラリーから改良された結合剤を選択することに焦点を合わせた。この増幅技術を、当技術分野において公知の技術を用いて実施した。ラウンド1：選択を、酵母の表面上に全長親IgGのVH突然変異型を提示することによって行った。これらのライブラリーを10 nM ビオチン化PD-L1とインキュベートし、次いで抗LC FITC 試薬（IgGの発現）によるIgGの発現およびSA-633（抗原結合の検出）およびヨウ化プロピジウム染色による生存細胞を検出した。最上位の抗原結合/IgG発現細胞をFACSによって選択した。ラウンド2：選択を、抗原結合を識別するために2 nM ビオチン化PD-L1を使用することを除いて、ラウンド1と同様に行った。最上位クローンをプレーティングし、独特のIgG配列を決定するために配列決定を行った。独特のIgG配列を抗体産生、精製、および特徴付けに供した。

CTI-09 系統

【0390】

CTI-09最適化は、CDRH1およびCDRH2の多様化の使用を採用した：CTI-09のCDRH3をPCRによって増幅し、次いで 1×10^8 の多様性のCDRH1およびCDRH2多様体を有する予め作製されたベクターライブラリーに組み換えた。ラウンド1：選択を、酵母の表面上に全長CTI-09 IgGのVH突然変異型を提示することによって行った。これらのライブラリーを、100 nM ビオチン化PD-L1とインキュベートした。抗原陽性細胞を、Miltenyi MACS systemによる磁気分離によって選択した。要するに、b-PDL1とインキュベートしたライブラリーを、ストレプトアビジン磁気ビーズとインキュベートした。酵母/ビーズ複合体をMACS L Sカラムで捕捉し、未標識細胞を廃棄物中に通過させた。b-PD-L1結合細胞を次いで、選択プロセスのラウンド2のために増殖用培地中に溶出した。ラウンド2：選択を、酵母の表面上に全長CTI-07 IgGのVH突然変異型を提示することによって行った。これらのライブラリーを20 nM ビオチン化PD-L1とインキュベートし、次いで抗LC FITC 試薬（IgGの発現）によるIgGの発現およびSA-633（抗原結合の検出）ならびにヨウ化プロピジウム染色による生存細胞を検出した。最上位の抗原結合/IgG発現細胞をFACSによって選択した。ラウンド3：ライブラリーの発現を、ラウンド1および2に従って実施した。ラウンド3は、選択結果から非特異的抗体を除去するために、多重特異性試薬（PSR）の使用を採用した（Xuら、上記）。これらのライブラリーを1 : 10 希釈のビオチン化PSR 試薬とインキュベートし、IgGの発現

を抗 L C F I T C 試薬 (I g G 発現) によって検出し、 P S R 結合を E A - P E (抗原結合の検出) により、かつ生存細胞をヨウ化プロピジウム染色により検出した。 I g G 陽性細胞、 P S R 陰性細胞、 P I 陰性細胞の最上位 1 ~ 2 % を選別し、ラウンド 4 に移した。ラウンド 4 : 導入されたラウンド 3 の産生物を、 2 0 n M の b - P D - L 1 とインキュベートした。細胞をペレット化し、洗浄して、残存するあらゆる b - P D - L 1 を除去した。この細胞ペレットを、 1 μ M の未標識 P D - L 1 に再懸濁した。最上位抗原結合剤を、それらが b - P D - L 1 抗原を時間の経過とともに保持する能力によって識別した。最上位クローンをプレーティングし、独特の I g G 配列を決定するために配列決定を行った。独特の I g G 配列を抗体産生、精製、および特徴付けに供した。

抗体の産生および精製

【 0 3 9 1 】

酵母クローンを、飽和するまで増殖させ、次いで振盪しながら 3 0 で 4 8 時間誘導した。誘導後に、酵母細胞をペレット化し、上清を精製のために回収した。 I g G を、プロテイン A カラムを用いて精製し、酢酸、 p H 2 . 0 で溶出した。 F a b 断片をパバイン消化によって生成し、 K a p p a S e l e c t (G E H e a l t h c a r e L i f e S c i e n c e s) で精製した。

実施例 5 - P D - L 1 抗体を用いる競合的 F A C S

【 0 3 9 2 】

チャイニーズハムスター卵巣 (C H O) 細胞を、 P D - L 1 発現ベクターでトランスフェクトし、続いてタンパク質の発現のために選択した (P D - L 1 + 細胞) 。 C H O 細胞を 1 μ g / m l ビオチン標識 P D - 1 と 1 時間インキュベートした。

【 0 3 9 3 】

ビオチン標識 P D - 1 とインキュベートした後、抗 P D - L 1 抗体を 1 0 μ m / m l から始めて 4 倍希釈で上清に添加し、 1 時間インキュベートさせた。細胞を洗浄後、ストレプトアビジン - P E と接触させた。ストレプトアビジン P E 染色をフローサイトメトリーにより分析して、抗 P D - L 1 抗体による P D - 1 結合の阻害パーセントを決定した。

【 表 9 】

	臨床 対照 mAb	CTI-09	CTI-48	CTI-50	CTI-58
IC ₅₀ , g/ml	9.19e-007	4.156e-005	9.985e-007	1.037e-006	3.463e-006

表 8

【 0 3 9 4 】

臨床対照 m A b (配列番号 8 3 で表される V H ドメインおよび配列番号 8 4 で表される V L ドメインによって定義される) 、 C T I - 0 9 、 C T I - 4 8 、 C T I - 5 0 および C T I - 5 8 を含む、いくつかの抗体の I C 5 0 値を計算し表 8 に見出すことができる。図 1 は、この試験の結果を示す。

実施例 6 - 抗体の結合動態、特異性、および選択性

【 0 3 9 5 】

抗体結合動態を評価するために、親和性測定値を決定する際に O c t e t データ分析を用いた。 2 m L の装填試料を動態緩衝液中に 2 0 μ g / m L (デフォルト濃度) で調製した。黒い 9 6 ウェルプレートに少なくとも 2 0 0 μ L を分注する。試料の濃度範囲は、相互作用の推定 K_D に基づいた (利用可能な場合) 。一般に、連続希釈は、 0 . 1 K_D ~ 1 0 K_D の範囲であった。試料希釈剤として動態緩衝液を用いて試料カラムに 7 点希釈を作製した。試料カラムの最後のウェルは、後のデータ分析において基準として使用され、動態緩衝液のみを含むものとする。

【 0 3 9 6 】

バイオセンサーを動態緩衝液 (1 x P B S 、 0 . 1 % B S A 、 0 . 0 2 % T w e e n 2 0 、 0 . 0 5 % アジ化ナトリウム) 中で、室温にて 1 0 分間水和させた。

【表 10】

試料 ID	装填 試料ID	K_D (M)	k_{on} (1/Ms)	k_{dis} (1/s)
huPDL1	CTI-48	8.47E-10	7.20E+05	6.10E-04
msPDL1	CTI-48	N/A	N/A	N/A
cynoPDL1	CTI-48	5.55E-10	1.14E+06	6.35E-04

表 9

【0397】

1つの例示的な抗PD-L1抗体、CTI-48に関する動態学的値を、表9に見出すことができる。実験結果を図2に示す。

実施例7 - 抗体結合親和性

【0398】

ForteBio親和性測定を、概して以前に記載されるように実施した（例えば、Estep, P.ら、mAbs 5:270-278 (2013年)を参照されたい）。簡潔に言えば、ForteBio親和性測定を、IgGをAHQセンサーにオンラインで装填することによって行った。センサーをアッセイ緩衝液中で30分間オフラインで平衡化し、次いでベースライン確立のために60秒間オンラインで監視した。IgGが装填されたセンサーを100nMの抗原に5分間曝露し、その後、それらをオフレート測定のために5分間アッセイ緩衝液に移した。動態を、1:1結合モデルを用いて分析した。

【表 11】

Ab 名	VH CDR3 系統	IgG K_D (M) 一価	k_{on} (1/Ms)	k_{off} (1/s)
CTI-09	1	N.B.		
CTI-48	1	8.24E-10	7.68E+05	6.33E-04
CTI-49	1	2.31E-09	7.28E+05	1.68E-03
CTI-76	1	8.24E-09	6.62E+05	5.45E-03
CTI-77	1	3.25E-09	5.44E+05	1.77E-03
CTI-78	1	3.46E-09	6.18E+05	2.14E-03
CTI-50	1	1.91E-09	7.94E+05	1.52E-03
CTI-07	2	7.97E-08	4.92E+05	3.92E-02
CTI-58	2	2.41E-08	4.61E+05	1.11E-02
臨床対照mAb	NA	9.5E-10		
CTI-57	2	8.6E-10	5.2E+05	4.5E-04
CTI-97	1	1.82E-09	5.11E+05	9.28E-04
CTI-98	1	1.70E-09	5.02E+05	8.52E-04

表 10

【0399】

いくつかの例示的なPD-L1抗体の結合値を表10に示す。(N.B. = 結合なし)。

実施例8 - 抗PD-L1抗体のADCC活性

【0400】

開示される抗PD-L1抗体の抗体依存性細胞媒介細胞傷害性(ADCC)を決定するために、レポーターバイオアッセイを実施した。アッセイは、SUDHL-1リンパ腫細胞およびドナーPBMCを利用した。種々の抗体を1または3 μ g/mlの濃度で試験した。

【0401】

図3に例示的な抗PD-L1抗体CTI-48について示されるこの試験の結果は、開示される抗体と4時間インキュベーションした後のパーセント細胞傷害性によって表される。

実施例 9 - 免疫阻害レポーターアッセイ

【0402】

免疫阻害アッセイを、96ウェルプレートでPD1/PD-L1 Blockade Assay Kit (Promega、CS187111)を用いて実施した。アッセイにおいて3つの主要な事象が生じる。事象1：操作されたジャーカットPD-1エフェクター細胞およびaAPC (人工抗原提示細胞) PD-L1細胞が、TCR/TCR活性化因子相互作用を介して係合するときTCR媒介NFAT活性化が生じる。事象2：PD-1によるNFATシグナルの阻害：ブロックする抗体が存在しない場合のPD-L1のライゲーション。事象3：抗PD-1または抗PD-L1ブロック抗体の添加によるNFATシグナルの回復。

10

【0403】

アッセイの前日に、25 mLの細胞回収培地(10% FBS/F-12)を、2.5 mLのFBSを22.5 mLのF-12に添加することによって、解凍使用PD-L1細胞用の50 mLコニカルチューブ中に作製した。1バイアルの解凍使用PD-L1細胞(CS187103)を冷凍庫から取り出し、ドライアイス上でベンチに移した。バイアルを、細胞がちょうど解凍されるまで(約3~4分)37℃の水浴中で解凍した。細胞懸濁液を、上下にピペティングすることによりバイアル中で穏やかに混合した。全ての細胞(0.5 mL)を、14.5 mLの細胞回収培地を含む「PD-L1細胞」とラベルを付けたチューブに移し、続いて穏やかに反転させた。細胞懸濁液を滅菌試薬容器に移した。直ちに、マルチチャンネルピペットを使用して、アッセイプレート用の外側ウェルに、ウェル当たり100 µLの細胞回収培地を添加した。プレートをCO₂インキュベーター中で37℃にて一晩インキュベートした。

20

【0404】

アッセイ当日に、新鮮なアッセイ緩衝液(RPMI 1640 + 1% FBS)を調製し、7点3倍連続希釈を試験抗体の各々についてアッセイ緩衝液中で2倍の最終濃度で行った。95 µLの培地をアッセイプレート上の全てのウェルから除去し、40 µLの試験抗体の段階希釈物をPD-L1細胞を含むウェルに添加した。1ウェルあたり80 µLのアッセイ緩衝液を各プレートの外側ウェルに添加した。

【0405】

解凍使用PD-1エフェクター細胞(CS187105)をアッセイプレートに移し、プレートをCO₂インキュベーター中で37℃にて6時間インキュベートした。6時間の誘導後に、アッセイプレートをCO₂インキュベーターから取り出し、周囲温度で5~10分間平衡化した。80 µLのBio-GloTM Reagentを各試験ウェルに添加し、プレートを周囲温度でさらに5~10分間インキュベートした。発光を、0.5秒積算によりPOLARstar Omegaプレートリーダーで測定した。

30

【0406】

以下の抗体を最終濃度10 µg/mL、3.33 µg/mL、1.11 µg/mL、0.37 µg/mL、0.123 µg/mL、0.041 µg/mL、および0.014 µg/mLで試験した：CTI-2、臨床対照mAb、CTI-09、CTI-48、CTI-50、CTI-07、およびCTI-58。

40

【0407】

臨床対照mAb、CTI-48、およびCTI-49を含む、例示的なPD-L1抗体の結果を以下の表11に示す。

【表12】

	臨床 対照 mAb	CTI-48	CTI-49
EC ₅₀ , g/ml	9.213e-008	7.750e-008	9.191e-008

表 1 1

50

実施例 10 - PD - L1 / B7.1 阻害剤スクリーニングアッセイ

【0408】

市販のアッセイキットを使用して、開示される抗体の相互作用および PD - L1 / B7.1 の相互作用をスクリーニングし、プロファイリングした。キットは、ビオチン標識 B7 - 1 (CD80)、精製 PD - L1、ストレプトアビジン標識 HRP、および 100 結合反応用のアッセイバッファーを含む 96 ウェルフォーマットであった。キットを用いて、ストレプトアビジン - HRP によるビオチン標識 B7.1 を検出した。

【0409】

まず、PD - L1 を 96 ウェルプレートにコーティングした。次に、開示される抗体、陽性対照、基質対照、またはブランクのいずれか 1 つを各ウェルに添加し、B7.1 - ビオチンを添加する前にインキュベートした。最後に、プレートをストレプトアビジン - HRP で処理し、続いて HRP 基質を添加して化学発光を生じさせ、これを次に化学発光リーダーによって測定できる。

【0410】

以下の抗体を、 $30 \mu\text{g} / \text{mL}$ 、 $10 \mu\text{g} / \text{mL}$ 、 $3.33 \mu\text{g} / \text{mL}$ 、 $1.11 \mu\text{g} / \text{mL}$ 、 $0.37 \mu\text{g} / \text{mL}$ 、および $0.123 \mu\text{g} / \text{mL}$ の濃度で、PD - L1 および B7.1 の結合に対するそれらの阻害効果について試験した：CTI - 1、CTI - 2、CTI - 33、CTI - 48、および CTI - 55。

【0411】

例示的な結果は、開示される抗体の結合阻害についての IC_{50} が、 $0.1816 \sim 0.5056 \mu\text{g} / \text{mL}$ の間の範囲であることを示す。例えば、CTI - 48 の IC_{50} は、 $0.1816 \mu\text{g} / \text{mL}$ であると計算された。CTI - 48 と臨床対照 mAb の活性の比較を図 5 に示す。

実施例 11 - IFN - 産生に対する PD - L1 抗体の効果

【0412】

IFN - 産生に対する開示された抗体の効果を決定するために、抗体を混合リンパ球反応 (MLR) 培養物に投与した。IFN - 産生の発現量の比を、 $10 \mu\text{g} / \text{mL}$ の濃度の抗体を用いる 4 日間の MLR 培養後に決定した。適切なアイソタイプ対照 (hIgG1) の結果を含む例示的な結果を、図 6 に示す。図 6 に示すように、CTI - 48 は、臨床対照 mAb に対し同等の応答を誘導した。さらに、試験した PD - L1 抗体の多くは、対照レベルに対して CTI - 33 および CTI - 55 によるおよそ 10 倍の増加を含む、IFN - 産生の統計的に有意な増加を誘発した。

【0413】

特定の機能の実施およびその関係を例解する機能的構成ブロックの補助により、本発明を上記のとおり記述した。これらの機能的構成ブロックの境界は、説明の便宜上、本明細書において任意に定義されている。指定された機能およびそれらの関係が適切に実行される限り、代替的境界を定義することができる。

【0414】

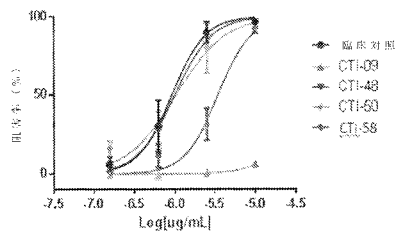
特定の実施形態の前述の説明は、過度の実験をすることなく、本発明の一般的な概念から逸脱することなく、当業者内の知識を適用することにより、他のものが、このような特定の実施形態を様々な用途に対して、容易に変更および / または適合できる、本発明の一般的性質が完全に明らかになる。したがって、このような適合および修正は、本明細書に提示された教示および指針に基づいて、開示された実施形態の均等物の意味および範囲内にあるものとする。本明細書の表現または用語は、本明細書の用語または表現が教示および指針に照らして当業者によって解釈されるようにしたものであり、限定することを目的としたものではなく、説明のためのものであることを理解されたい。

【0415】

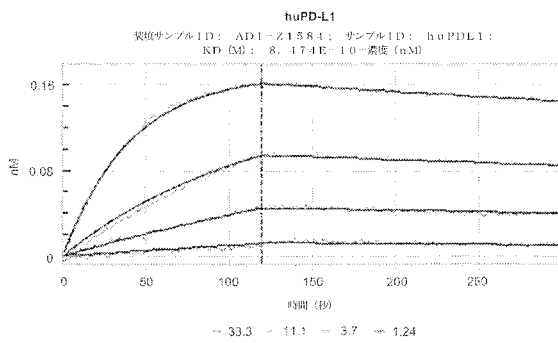
本明細書で言及される全ての特許および刊行物は、本開示が関連する当業者のレベルを示している。全ての特許および刊行物は、各個々の刊行物が具体的かつ個別に参照により組み込まれることが示されるのと同程度に参照により本明細書に組み込まれる。

【図 1】

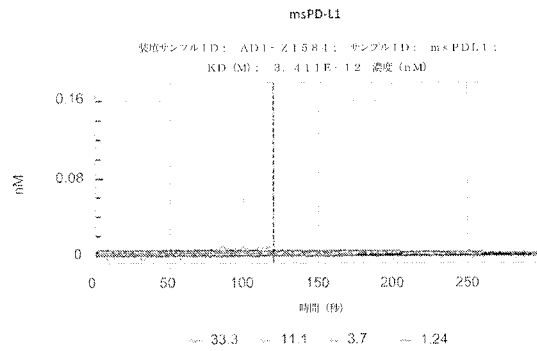
抗PD-L1抗体によるPD-L1+細胞へのPD-1結合の阻害率(%)



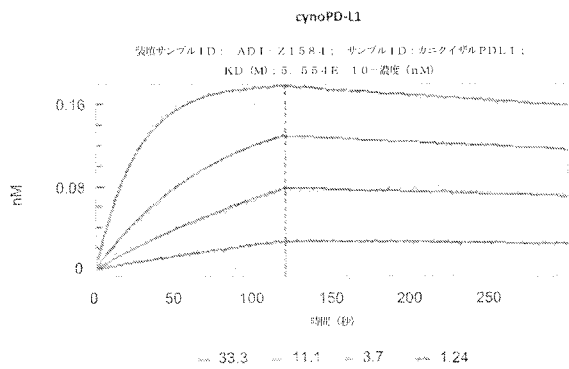
【図 2 A】



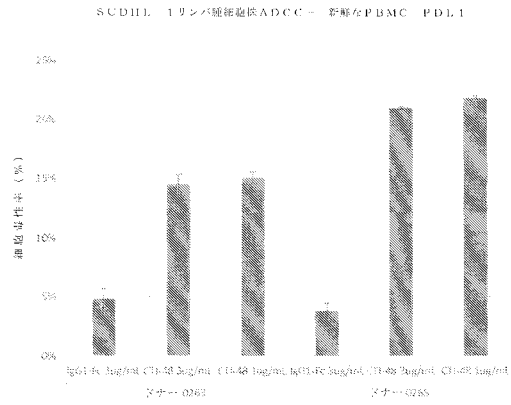
【図 2 B】



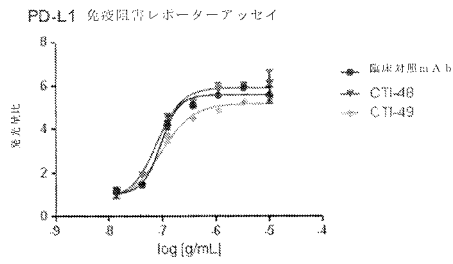
【図 2 C】



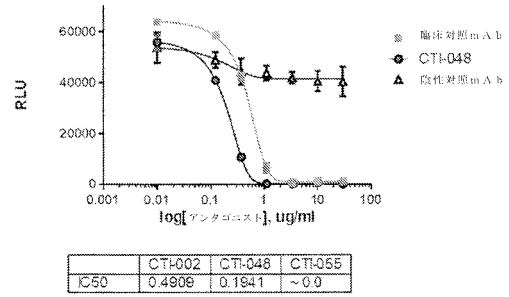
【図3】



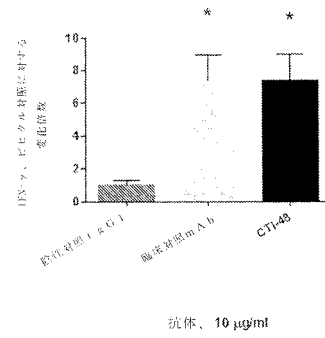
【図4】



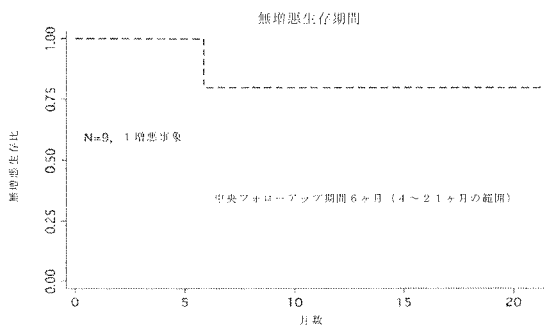
【図5】



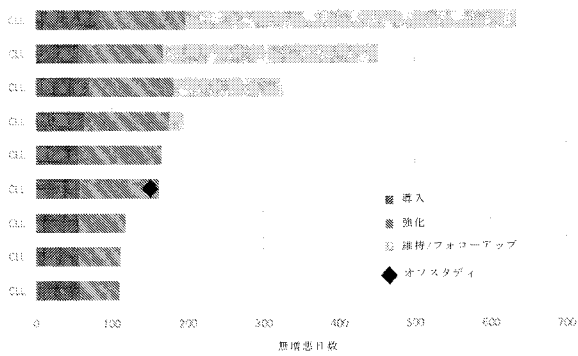
【図6】



【図7】



【図8】



【手続補正書】

【提出日】令和1年5月20日(2019.5.20)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】追加

【補正の内容】

【配列表】

2019526595000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2017/050825

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K39/395 C07D413/14 A61K45/06 C07D311/36 C07D405/06
C07D413/08 C07D413/10 C07D473/34 C07D473/38 C07K16/28

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K C07D C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>EMILY C. AYERS ET AL: "Richter's Transformation in the Era of Kinase Inhibitor Therapy: A Review", CLINICAL LYMPHOMA MYELOMA AND LEUKEMIA, vol. 17, no. 1, 8 September 2016 (2016-09-08), pages 1-6, XP55419841, ISSN: 2152-2650, DOI: 10.1016/j.clml.2016.08.021 See -novel approaches, Table 1 -----</p>	1-147

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 October 2017

Date of mailing of the international search report

10/11/2017

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Nauche, Stéphane

フロントページの続き

(51) Int.Cl.			F I			テーマコード (参考)		
A 6 1 K	9/14	(2006.01)	A 6 1 K	9/14		4 C 0 8 6		
A 6 1 K	9/08	(2006.01)	A 6 1 K	9/08		4 H 0 4 5		
C 0 7 D	487/04	(2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 4 3			
C 0 7 K	16/30	(2006.01)	C 0 7 K	16/30	Z N A			
C 1 2 N	9/12	(2006.01)	C 1 2 N	9/12				
C 1 2 N	9/99	(2006.01)	C 1 2 N	9/99				

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

(71) 出願人 518415288

ラボラトワ フランセーズ デュ フラクシオンメント エ デ バイオテクノロジーズ
フランス国, 9 1 9 4 0 レ ジュリス, 3 アベニュー デ トロピック

(74) 代理人 100114775

弁理士 高岡 亮一

(74) 代理人 100121511

弁理士 小田 直

(74) 代理人 100202751

弁理士 岩堀 明代

(74) 代理人 100191086

弁理士 高橋 香元

(72) 発明者 ワイス, マイケル エス.

アメリカ合衆国, 1 0 0 1 4 ニューヨーク州, ニューヨーク, 2 ガンセポート ストリート,
9 階

(72) 発明者 ミスキン, ハリ ピー.

アメリカ合衆国, 1 0 0 1 4 ニューヨーク州, ニューヨーク, 2 ガンセポート ストリート,
9 階

(72) 発明者 スポルテリ, ピーター

アメリカ合衆国, 1 0 0 1 4 ニューヨーク州, ニューヨーク, 2 ガンセポート ストリート,
9 階

F ターム(参考) 4B050 DD11 LL01

4C050 AA01 BB05 CC08 EE04 FF05 GG04 HH02

4C076 AA11 AA29 BB01 BB13 CC27 FF01 FF11

4C084 AA22 MA02 MA17 MA43 MA52 MA66 NA05 ZB27 ZC75

4C085 AA14 EE03 GG02

4C086 AA01 AA02 CB06 MA03 MA04 MA07 MA17 MA43 MA52 MA66

NA05 ZB27 ZC75

4H045 AA11 AA20 AA30 BA10 CA40 DA76 EA28 FA71