

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
 【部門区分】第1部門第1区分
 【発行日】令和7年2月25日(2025.2.25)

【国際公開番号】WO2022/175255
 【公表番号】特表2024-507180(P2024-507180A)
 【公表日】令和6年2月16日(2024.2.16)
 【年通号数】公開公報(特許)2024-030
 【出願番号】特願2023-549015(P2023-549015)
 【国際特許分類】

10

C 1 2 N 15/13(2006.01)

C 0 7 K 16/46(2006.01)

C 0 7 K 16/28(2006.01)

C 0 7 K 16/30(2006.01)

C 1 2 N 1/15(2006.01)

C 1 2 N 1/19(2006.01)

C 1 2 N 1/21(2006.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

C 1 2 N 5/12(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

20

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 K 45/00(2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/13 Z N A

C 0 7 K 16/46

C 0 7 K 16/28

C 0 7 K 16/30

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/10

C 1 2 N 5/12

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 45/00

30

【手続補正書】

40

【提出日】令和7年2月14日(2025.2.14)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

三重特異的抗体又はその三重特異的結合フラグメントであって、

(a) 第1の重鎖可変ドメイン(VH1)及び第1の軽鎖可変ドメイン(VL1)を含む

50

第 1 の抗原結合アーム、

(b) 第 2 の重鎖可変ドメイン (V H 2) 及び第 2 の軽鎖可変ドメイン (V L 2) を含む
第 2 の抗原結合アーム、

(c) 第 3 の重鎖可変ドメイン (V H 3) 及び第 3 の軽鎖可変ドメイン (V L 3) を含む
第 3 の抗原結合アーム、を含み、

前記第 1 の抗原結合アームが、表面抗原分類 3 (C D 3) 上のエピトープに結合し、前記
第 2 の抗原結合アームが、G タンパク質共役受容体ファミリー C グループ 5 メンバー D (
G P R C 5 D) 上のエピトープに結合し、前記第 3 の抗原結合アームが、B 細胞成熟抗原
(B C M A) 上のエピトープに結合する、三重特異的抗体又はその三重特異的結合フラグ
メント。

10

【請求項 2】

請求項 1 に記載の三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメントであって、

(a) 前記第 1 の抗原結合アームの前記 V H 1 及び前記 V L 1 が、F a b、ダイアボディ
、F a b '、F (a b ') 2、F v、s c F v、F d、ジスルフィド安定化 F v フラグメン
ト (d s F v)、又はジスルフィド安定化ダイアボディ (d s ダイアボディ)、任意選択
で F a b 中に存在する、

(b) 前記第 2 の抗原結合アームの前記 V H 2 及び前記 V L 2 が、s c F v、ダイアボディ
、F a b、F a b '、F (a b ') 2、F v、F v、F d、ジスルフィド安定化 F v フラ
グメント (d s F v)、又はジスルフィド安定化ダイアボディ (d s ダイアボディ)、任
意選択で s c F v 中に存在する、及び / 又は

20

(c) 前記第 3 の抗原結合アームの前記 V H 3 及び前記 V L 3 が、s c F v、抗体フラグ
メント、ダイアボディ、F a b、F a b '、F (a b ') 2、F v、F d、ジスルフィド安
定化 F v フラグメント (d s F v)、又はジスルフィド安定化ダイアボディ (d s ダイ
アボディ)、任意選択で s c F v 中に存在する、三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグ
メント。

【請求項 3】

請求項 1 又は請求項 2 に記載の三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメントであって

(a)

(i) C D 3 に結合する前記第 1 の抗原結合アームが、配列番号 8 の重鎖可変ドメイン (
V H 1) の重鎖相補性決定領域 (H C D R) 1、H C D R 2、及び H C D R 3 と、配列番
号 7 の軽鎖可変ドメイン (V L 1) の軽鎖相補性決定領域 (L C D R) 1、L C D R 2、
及び L C D R 3 と、を含む、

30

(i i) C D 3 に結合する前記第 1 の抗原結合アームが、G D S V F N N N A A W S (配
列番号 4) のアミノ酸配列を含む H C D R 1、R T Y Y R S K W L Y D (配列番号 5) の
アミノ酸配列を含む H C D R 2、及び G Y S S S F D Y (配列番号 6) のアミノ酸配列を
含む H C D R 3 と、T G T S S N I G T Y K F V S (配列番号 1) のアミノ酸配列を含む
L C D R 1、E V S K R P S (配列番号 2) のアミノ酸配列を含む L C D R 2、及び V S
Y A G S G T L L (配列番号 3) のアミノ酸配列を含む L C D R 3 と、を含む、

(i i i) C D 3 に結合する前記第 1 の抗原結合アームが、配列番号 8 の V H 1 及び配列
番号 7 の V L 1 を含む、

40

(i v) G P R C 5 D に結合する前記第 2 の抗原結合アームが、配列番号 1 6 の重鎖可変
ドメイン (V H 2) の重鎖相補性決定領域 (H C D R) 1、H C D R 2、及び H C D R 3
と、配列番号 1 5 の軽鎖可変ドメイン (V L 2) の軽鎖相補性決定領域 (L C D R) 1、
L C D R 2、及び L C D R 3 と、を含む、

(v) G P R C 5 D に結合する前記第 2 の抗原結合アームが、G F S L T N I R M S V S
(配列番号 1 2) のアミノ酸配列を含む H C D R 1、H I F S N D E K S (配列番号 1 3
) のアミノ酸配列を含む H C D R 2、及び M R L P Y G M D V (配列番号 1 4) のアミノ
酸配列を含む H C D R 3 と、R S S Q S L V H S D G N T Y L S (配列番号 9) のアミノ
酸配列を含む L C D R 1、K I S N R F F (配列番号 1 0) のアミノ酸配列を含む L C D

50

R 2、及び M Q A T Q F P H T (配列番号 1 1) のアミノ酸配列を含む L C D R 3 と、を含む、

(v i) G P R C 5 D に結合する前記第 2 の抗原結合アームが、配列番号 1 6 の V H 2 及び配列番号 1 5 の V L 2 を含む、

(v i i) B C M A と結合する前記第 3 の抗原結合アームが、配列番号 2 4 の重鎖可変ドメイン (V H 3) の重鎖相補性決定領域 (H C D R) 1、H C D R 2、及び H C D R 3 と、配列番号 2 3 の軽鎖可変ドメイン (V L 3) の軽鎖相補性決定領域 (L C D R) 1、L C D R 2、及び L C D R 3 と、を含む、

(v i i i) B C M A に結合する前記第 3 の抗原結合アームが、G F T F S S Y A M S (配列番号 2 0) のアミノ酸配列を含む H C D R 1、A I S G S G G S T Y (配列番号 2 1) のアミノ酸配列を含む H C D R 2、及び D E G Y S S G H Y Y G M D V (配列番号 2 2) のアミノ酸配列を含む H C D R 3 と、R A S Q S I S S S F L T (配列番号 1 7) のアミノ酸配列を含む L C D R 1、G A S S R A T (配列番号 1 8) のアミノ酸配列を含む L C D R 2、及び Q H Y G S S P M Y T (配列番号 1 9) のアミノ酸配列を含む L C D R 3 と、を含む、及び / 又は

(i x) B C M A に結合する前記第 3 の抗原結合アームが、配列番号 2 4 の V H 3 及び配列番号 2 3 の V L 3 を含む、又は

(b)

(i) C D 3 に結合する前記第 1 の抗原結合アームが、配列番号 8 の V H 1 の H C D R 1、H C D R 2、及び H C D R 3 と、配列番号 7 の V L 1 の L C D R 1、L C D R 2、及び L C D R 3 とを含む、

G P R C 5 D に結合する前記第 2 の抗原結合アームが、配列番号 1 6 の V H 2 の H C D R 1、H C D R 2、及び H C D R 3 と、配列番号 1 5 の V L 2 の L C D R 1、L C D R 2、及び L C D R 3 とを含む、

B C M A に結合する前記第 3 の抗原結合アームが、配列番号 2 4 の V H 3 の H C D R 1、H C D R 2、及び H C D R 3 と、配列番号 2 3 の V L 3 の L C D R 1、L C D R 2、及び L C D R 3 とを含む、

(i i) C D 3 に結合する前記第 1 の抗原結合アームが、それぞれ配列番号 4、5、6、1、2、3 の H C D R 1、H C D R 2、H C D R 3、L C D R 1、L C D R 2、及び L C D R 3 を含む、

G P R C 5 D に結合する前記第 2 の抗原結合アームが、それぞれ配列番号 1 2、1 3、1 4、9、1 0、及び 1 1 の H C D R 1、H C D R 2、H C D R 3、L C D R 1、L C D R 2、及び L C D R 3 を含む、

B C M A に結合する前記第 3 の抗原結合アームが、それぞれ配列番号 2 0、2 1、2 2、1 7、1 8、及び 1 9 の H C D R 1、H C D R 2、H C D R 3、L C D R 1、L C D R 2、及び L C D R 3 を含む、及び / 又は

(i i i) C D 3 に結合する前記第 1 の抗原結合アームが、配列番号 8 の V H 1 及び配列番号 7 の V L 1 を含む、

G P R C 5 D に結合する前記第 2 の抗原結合アームが、配列番号 1 6 の V H 2 及び配列番号 1 5 の V L 2 を含む、

B C M A に結合する前記第 3 の抗原結合アームが、配列番号 2 4 の V H 3 及び配列番号 2 3 の V L 3 を含む、三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメント。

【請求項 4】

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の三重特異的抗体又はその三重特異的結合フラグメントであって、

前記第 1 の抗原結合アームが、フラグメント結晶化可能 (F c) ドメインを含み、前記第 2 の抗原結合アーム又は前記第 3 の抗原結合アームが、F c ドメインを含み、任意選択的に、

(a) 前記第 1 の抗原結合アームの前記 F c ドメインが、配列番号 1 5 8 のアミノ酸配列を含む、

10

20

30

40

50

(b) 前記 Fc ドメインが、前記 Fc ドメインのヘテロ二量体化を促進する 1 つ又は 2 つ以上の変異を含む、

任意選択的に、(i) 前記変異が、T366S、L368A、T366W、及び Y407V (EU 付番) から選択される、

(c) 前記 Fc ドメインが、Fc 受容体への Fc 結合を低減する 1 つ又は 2 つ以上の変異を更に含む、

任意選択的に、

(i) 前記 Fc 受容体が、FcRI、FcRIIA、FcRIIB、FcRIIA、及び / 又は FcRIIB である、及び / 又は

(ii) 前記 Fc ドメインが、L234A、L235A、及び D265S (EU 付番) から選択される 1 つ又は 2 つ以上の変異を含む、及び / 又は

(d) 前記 Fc ドメインが、プロテイン A への Fc 結合を低減する 1 つ又は 2 つ以上の変異を更に含む、

任意選択的に、

前記 Fc ドメインが、変異 H435R 及び / 又は Y436F (EU 付番) を含む、三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメント。

【請求項 5】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメントであって、

(a) 前記第 1 の抗原結合アームが、前記 CD3 鎖の残基 22 ~ 35 (QDGNEEMGGITQTP (配列番号 161)) に特異的に結合する、

(b) 前記第 1 の抗原結合アームが、約 1×10^{-8} ~ 1×10^{-7} M の親和性で CD3 に特異的に結合する、

任意選択的に、

前記第 1 の抗原結合アームが、約 2×10^{-8} ~ 4×10^{-8} M の親和性で CD3 に特異的に結合する、

(c) 前記第 3 の抗原結合アームが、BCMA BCMW37 鎖の残基 17 ~ 26 (LLHACIPCQL (配列番号 162)) に特異的に結合する、及び / 又は

(d) 前記第 3 の抗原結合アームが、約 1×10^{-10} ~ 1×10^{-7} M の親和性で BCMA に特異的に結合する、

任意選択的に、

前記第 3 の抗原結合アームが、約 2×10^{-10} ~ 9×10^{-10} M の親和性で BCMA に特異的に結合する、三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメント。

【請求項 6】

請求項 1 に記載の三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメントであって、

表面抗原分類 3 (CD3) 上のエピトープに結合する第 1 の抗原結合アームと、Gタンパク質共役受容体ファミリー C グループ 5 メンバー D (GPCR5D) 上のエピトープに結合する第 2 の抗原結合アームと、B 細胞成熟抗原 (BCMA) 上のエピトープに結合する第 3 の抗原結合アームと、を含み、

前記第 1 の抗原結合アームが、重鎖 (HC1) ポリペプチド及び軽鎖 (LC) ポリペプチドを含み、前記重鎖 (HC1) ポリペプチドが、前記第 2 の抗原結合アームを更に含み、前記三重特異的抗体又はその三重特異的結合フラグメントが、前記第 3 の抗原結合アームを含む単一ポリペプチドを更に含む、三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメント。

【請求項 7】

請求項 6 に記載の三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメントであって、

(a)

(i) 前記第 1 の抗原結合アームの前記 HC1 が、配列番号 29 のアミノ酸配列を含む、

(ii) 前記第 1 の抗原結合アームの前記 LC が、配列番号 30 のアミノ酸配列を含む、及び / 又は

(iii) 前記第 3 の抗原結合アームを含む前記単一ポリペプチドが、配列番号 31 のア

10

20

30

40

50

ミノ酸配列を含む、又は

(b) 前記第 1 の抗原結合アームが、配列番号 29 のアミノ酸配列を含む H C 1 と、配列番号 30 のアミノ酸配列を含む L C とを含み、前記第 3 の抗原結合アームを含む前記単一ポリペプチドが、配列番号 31 のアミノ酸配列を含む、三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメント。

【請求項 8】

請求項 1 に記載の三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメントであって、前記第 2 の抗原結合アームと前記第 1 の抗原結合アームの H C とを含む、配列番号 29 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、

前記第 1 の抗原結合アームの L C を含む、配列番号 30 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、及び

前記第 3 の抗原結合アームを含む、配列番号 31 のアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む、三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメント。

【請求項 9】

請求項 1 に記載の三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメントであって、

表面抗原分類 3 (C D 3) 上のエピトープに結合する第 1 の抗原結合アームと、G タンパク質共役受容体ファミリー C グループ 5 メンバー D (G P R C 5 D) 上のエピトープに結合する第 2 の抗原結合アームと、B 細胞成熟抗原 (B C M A) 上のエピトープに結合する第 3 の抗原結合アームと、を含み、

前記第 1 の抗原結合アームが、重鎖 (H C 1) ポリペプチド及び軽鎖 (L C) ポリペプチドを含み、

前記三重特異的抗体又はその三重特異的結合フラグメントが、前記第 2 の抗原結合アーム及び前記第 3 の抗原結合アームを含む単一ポリペプチドを含む、三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメント。

【請求項 10】

請求項 9 に記載の三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメントであって、

(a)

(i) 前記第 1 の抗原結合アームの前記 H C 1 が、配列番号 26 のアミノ酸配列を含む、

(i i) 前記第 1 の抗原結合アームの前記 L C が、配列番号 27 のアミノ酸配列を含む、

及び/又は

(i i i) 前記第 2 の抗原結合アーム及び前記第 3 の抗原結合アームを含む前記ポリペプチドが、配列番号 28 のアミノ酸配列を含む、又は

(b) 前記第 1 の抗原結合アームが、配列番号 26 のアミノ酸配列を含む H C 1 と、配列番号 27 のアミノ酸配列を含む L C とを含み、前記第 2 の抗原結合アーム及び前記第 3 の抗原結合アームを含む前記ポリペプチドが、配列番号 28 のアミノ酸配列を含む、三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメント。

【請求項 11】

請求項 1 に記載の三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメントであって、

前記第 1 の抗原結合アームの H C を含む、配列番号 26 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、

前記第 1 の抗原結合アームの L C を含む、配列番号 27 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、及び

前記第 2 の抗原結合アームと第 3 の抗原結合アームを含む、配列番号 28 のアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む、三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメント。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメントであって、

(a) 前記抗体又はその抗原結合フラグメントが、I g G 1、I g G 2、I g G 3、又は I g G 4 (ヒト) アイソタイプである、及び/又は

(b) 前記抗体又はその抗原結合フラグメントが、(ヒト) I g G 1 アイソタイプである

10

20

30

40

50

三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメント。

【請求項 13】

G F T F S S Y A M S (配列番号 20) のアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域 1 (CDR1) と、A I S G S G G S T Y (配列番号 21) のアミノ酸配列を有する重鎖 C D R 2 と、D E G Y S S G H Y Y G M D V (配列番号 22) のアミノ酸配列を有する重鎖 C D R 3 と、を含む、B C M A に結合する抗体又はその抗原結合フラグメント。

【請求項 14】

請求項 13 に記載の抗体又は抗原結合フラグメントであって、

(a) R A S Q S I S S S F L T (配列番号 17) のアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域 1 (CDR1) と、G A S S R A T (配列番号 18) のアミノ酸配列を有する軽鎖 C D R 2 と、Q H Y G S S P M Y T (配列番号 19) のアミノ酸配列を有する軽鎖 C D R 3 と、を更に含む、

(b) 配列番号 24 のアミノ酸配列を有する重鎖可変ドメイン (VH) を含む、

(c) 配列番号 23 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変ドメイン (VL) を含む、

(d) 前記抗体又は抗原結合フラグメントが、B C M A B C M W 37 鎖の残基 17 ~ 26 (L L H A C I P C Q L (配列番号 162)) に特異的に結合する、

(e) 前記抗体又は抗原結合フラグメントが、約 1×10^{-10} ~ 1×10^{-7} M の親和性で B C M A に特異的に結合する、

任意選択的に、

前記抗体又は抗原結合フラグメントが、約 2×10^{-10} ~ 9×10^{-10} M の親和性で B C M A に特異的に結合する、

(f) 前記抗体又は抗原結合フラグメントが、ヒト抗体又は抗原結合フラグメントである

(g) 前記抗体又は抗原結合フラグメントが、組換え体である、

(h) 前記抗原結合フラグメントが、F a b フラグメント、F a b 2 フラグメント、又は一本鎖抗体である、

(i) 前記抗体又はその抗原結合フラグメントが、I g G 1、I g G 2、I g G 3、又は I g G 4 アイソタイプである、及び/又は

(j) 前記抗体又はその抗原結合フラグメントが、I g G 1 又は I g G 4 アイソタイプである、抗体又は抗原結合フラグメント。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメントと、医薬的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

【請求項 16】

請求項 13 又は請求項 14 に記載の抗体又は抗原結合フラグメントと、医薬的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

【請求項 17】

請求項 15 又は請求項 16 に記載の医薬組成物であって、

前記医薬組成物が、第 2 の治療剤を更に含み、

任意選択的に、前記第 2 の治療剤が、抗 C D 3 8 剤、免疫調節性イミド薬物 (I M i D)、免疫チェックポイント阻害剤、免疫共刺激剤、ガンマセクレターゼ阻害剤、T 細胞エンハンサー、又はそれらの任意の組み合わせを含む、医薬組成物。

【請求項 18】

請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメント、又は請求項 13 又は請求項 14 に記載の抗体又は抗原結合フラグメントを発現する細胞。

【請求項 19】

請求項 18 に記載の細胞であって、

(a) 前記細胞が、ハイブリドーマである、又は

(b) 前記三重特異的抗体が、組換えにより産生される、細胞。

【請求項 20】

がんの治療を必要とする対象においてそれを行うための、請求項 15 ~ 17 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

がん細胞の成長又は増殖を阻害するための、請求項 15 ~ 17 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

前記がん細胞が、対象内にあり、前記医薬組成物が、前記対象に投与される、請求項 21 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

BCMA 及び / 又は GPRC5D 発現がん細胞に対して T 細胞を再指向することを必要とする対象においてそれを行うための、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

請求項 20 ~ 23 のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、

(a) 前記がんが、血液がんであり、

任意選択的に、前記血液がんが、BCMA 及び / 又は GPRC5D 発現 B 細胞がんであり、

任意選択的に、前記 BCMA 及び / 又は GPRC5D 発現 B 細胞がんが、多発性骨髄腫であり、

例えば、前記 BCMA 及び / 又は GPRC5D 発現 B 細胞がんが、くすぶり型多発性骨髄腫 (SMM) であり、

(b) 前記がんが、再発性、難治性、若しくは悪性のがん、又はそれらの任意の組み合わせであり、

(c) 前記対象が、前処置を受けたことがあり、

任意選択的に、前記前処置が、プロテアソーム阻害剤、免疫調節薬、CD38 抗体、二重特異性剤、CAR-T 療法、又はそれらの任意の組み合わせを含み、

(d) 第 2 の治療剤を投与することを更に含み、

任意選択的に、

(i) 前記第 2 の治療剤が、化学療法剤又は標的を設定した抗がん治療であり、

任意選択的に、前記化学療法剤が、シタラピン、アントラサイクリン、ヒスタミン二塩酸塩、又はインターロイキン 2 (IL-2) であり、又は

(ii) 前記第 2 の治療剤が、抗 CD38 剤、免疫調節性イミド薬物 (IMiD)、免疫チェックポイント阻害剤、免疫共刺激剤、ガンマセクレターゼ阻害剤、T 細胞エンハンサー、又はそれらの任意の組み合わせである、

(e) 前記三重特異的抗体若しくは三重特異的結合フラグメント、又は前記医薬組成物が、前記対象に静脈内、筋肉内、腹腔内、及び / 又は皮下投与される、及び / 又は

(f) 前記三重特異的抗体若しくは三重特異的結合フラグメント、又は前記医薬組成物が、前記対象に皮下投与される、

医薬組成物。

【請求項 25】

がん細胞の成長又は増殖を阻害するための方法であって、前記細胞に、有効量の請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の三重特異的抗体若しくは三重特異的結合フラグメント、請求項 13 又は請求項 14 に記載の抗体若しくは抗原結合フラグメント、又は請求項 15 ~ 17 のいずれか一項に記載の医薬組成物、をエキスピボで投与することを含み、前記有効量が、前記がん細胞の成長又は増殖を阻害するのに十分である、方法。

【請求項 26】

請求項 25 に記載の方法であって、

(a) 前記がんが、血液がんであり、

任意選択的に、前記血液がんが、BCMA 及び / 又は GPRC5D 発現 B 細胞がんであり、

—

10

20

30

40

50

任意選択的に、前記BCMA及び/又はGPC5D発現B細胞がんが、多発性骨髄腫であり、

例えば、前記BCMA及び/又はGPC5D発現B細胞がんが、くすぶり型多発性骨髄腫(SMM)であり、

(b)前記がんが、再発性、難治性、若しくは悪性のがん、又はそれらの任意の組み合わせであり、

(c)前記対象が、前処置を受けたことがあり、

任意選択的に、前記前処置が、プロテアソーム阻害剤、免疫調節薬、CD38抗体、二重特異性剤、CAR-T療法、又はそれらの任意の組み合わせを含み、

(d)前記方法が、第2の治療剤を投与することを更に含み、

任意選択的に、

(i)前記第2の治療剤が、化学療法剤又は標的を設定した抗がん治療であり、

任意選択的に、前記化学療法剤が、シタラビン、アントラサイクリン、ヒスタミン二塩酸塩、又はインターロイキン2(IL-2)であり、又は

(ii)前記第2の治療剤が、抗CD38剤、免疫調節性イミド薬物(IMiD)、免疫チェックポイント阻害剤、免疫共刺激剤、ガンマセクレターゼ阻害剤、T細胞エンハンサー、又はそれらの任意の組み合わせである、

方法。

【請求項27】

請求項1~12のいずれか一項に記載の三重特異的抗体若しくは三重特異的結合フラグメント、又は請求項13又は請求項14に記載の抗体若しくは抗原結合フラグメントを生成するための方法であって、請求項18又は請求項19に記載の細胞を培養することと、前記三重特異的抗体若しくは三重特異的結合フラグメント、又は前記抗体又は抗原結合フラグメントを単離することと、を含む、方法。

【請求項28】

請求項1~12のいずれか一項に記載の三重特異的抗体若しくは三重特異的結合フラグメント、又は請求項13又は請求項14に記載の抗体又は抗原結合フラグメントをコードする合成ポリヌクレオチド。

【請求項29】

(i)請求項1~12のいずれか一項に記載の三重特異的抗体若しくは三重特異的結合フラグメント、請求項13又は請求項14に記載の抗体若しくは抗原結合フラグメント及び/又は請求項28に記載のポリヌクレオチドと、(ii)それらのためのパッケージングと、を含む、キット。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0766

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0766】

例示的实施形態について具体的に示し、記載してきたが、当業者らは、添付の特許請求の範囲に包含される実施形態の範囲から逸脱することなく、形態及び詳細における様々な変更を行い得ることを理解する。

以下の態様を包含し得る。

[1] 三重特異的抗体又はその三重特異的結合フラグメントであって、

(a)第1の重鎖可変ドメイン(VH1)及び第1の軽鎖可変ドメイン(VL1)を含む第1の抗原結合アーム、

(b)第2の重鎖可変ドメイン(VH2)及び第2の軽鎖可変ドメイン(VL2)を含む第2の抗原結合アーム、

(c)第3の重鎖可変ドメイン(VH3)及び第3の軽鎖可変ドメイン(VL3)を含む第3の抗原結合アーム、を含み、

10

20

30

40

50

第1の抗原結合アームが、表面抗原分類3(CD3)上のエピトープに結合し、前記第2の抗原結合アームが、Gタンパク質共役受容体ファミリーCグループ5メンバーD(GPRC5D)上のエピトープに結合し、前記第3の抗原結合アームが、B細胞成熟抗原(BCMA)上のエピトープに結合する、三重特異的抗体又はその三重特異的結合フラグメント。

[2] 前記第1の抗原結合アームの前記VH1及び前記VL1が、ダイアボディ、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、scFv、Fd、ジスルフィド安定化Fvフラグメント(dsFv)、又はジスルフィド安定化ダイアボディ(dsダイアボディ)、任意選択でFab中に存在する、上記[1]に記載の三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメント。

10

[3] 前記第2の抗原結合アームの前記VH2及び前記VL2が、ダイアボディ、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、scFv、Fv、Fd、ジスルフィド安定化Fvフラグメント(dsFv)、又はジスルフィド安定化ダイアボディ(dsダイアボディ)、任意選択でscFv中に存在する、上記[1]又は[2]に記載の三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメント。

[4] 前記第3の抗原結合アームの前記VH3及び前記VL3が、抗体フラグメント、ダイアボディ、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、scFv、Fd、ジスルフィド安定化Fvフラグメント(dsFv)、又はジスルフィド安定化ダイアボディ(dsダイアボディ)、任意選択でscFv中に存在する、上記[1]~[3]のいずれか一項に記載の三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメント。

20

[5] CD3に結合する前記第1の抗原結合アームが、配列番号8の重鎖可変ドメイン(VH1)の重鎖相補性決定領域(HCDR)1、HCDR2、及びHCDR3と、配列番号7の軽鎖可変ドメイン(VL1)の軽鎖相補性決定領域(LCDR)1、LCDR2、及びLCDR3と、を含む、上記[1]~[4]のいずれか一項に記載の三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメント。

[6] CD3に結合する前記第1の抗原結合アームが、GDSVFNNNAAWS(配列番号4)のアミノ酸配列を含むHCDR1、RTYYRSKWLYD(配列番号5)のアミノ酸配列を含むHCDR2、及びGYSSSFYD(配列番号6)のアミノ酸配列を含むHCDR3と、TGTSSNIGTYKFVS(配列番号1)のアミノ酸配列を含むLCDR1、EVSKRPS(配列番号2)のアミノ酸配列を含むLCDR2、及びVSYAGSGTLL(配列番号3)のアミノ酸配列を含むLCDR3と、を含む、上記[1]~[5]のいずれか一項に記載の三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメント。

30

[7] CD3に結合する前記第1の抗原結合アームが、配列番号8のVH1及び配列番号7のVL1を含む、上記[1]~[6]のいずれか一項に記載の三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメント。

[8] GPRC5Dに結合する前記第2の抗原結合アームが、配列番号16の重鎖可変ドメイン(VH2)の重鎖相補性決定領域(HCDR)1、HCDR2、及びHCDR3と、配列番号15の軽鎖可変ドメイン(VL2)の軽鎖相補性決定領域(LCDR)1、LCDR2、及びLCDR3と、を含む、上記[1]~[7]のいずれか一項に記載の三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメント。

40

[9] GPRC5Dに結合する前記第2の抗原結合アームが、GFSLTNIRMSVS(配列番号12)のアミノ酸配列を含むHCDR1、HIFSNDEKKS(配列番号13)のアミノ酸配列を含むHCDR2、及びMRLPYGMDV(配列番号14)のアミノ酸配列を含むHCDR3と、RSSQSLVHSDGNTYLS(配列番号9)のアミノ酸配列を含むLCDR1、KISNRF(配列番号10)のアミノ酸配列を含むLCDR2、及びMQATQFPHT(配列番号11)のアミノ酸配列を含むLCDR3と、を含む、上記[1]~[8]のいずれか一項に記載の三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメント。

[10] GPRC5Dに結合する前記第2の抗原結合アームが、配列番号16のVH2及び配列番号15のVL2を含む、上記[1]~[9]のいずれか一項に記載の三重特異

50

的抗体又は三重特異的結合フラグメント。

[1 1] B C M A と結合する前記第 3 の抗原結合アームが、配列番号 2 4 の重鎖可変ドメイン (V H 3) の重鎖相補性決定領域 (H C D R 2 、及び H C D R 3 と、配列番号 2 3 の軽鎖可変ドメイン (V L 3) の軽鎖相補性決定領域 (L C D R 1 、 L C D R 2 、及び L C D R 3 と、を含む、上記 [1] ~ [1 0] のいずれか一項に記載の三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメント。

[1 2] B C M A に結合する前記第 3 の抗原結合アームが、G F T F S S Y A M S (配列番号 2 0) のアミノ酸配列を含む H C D R 1 、A I S G S G G S T Y (配列番号 2 1) のアミノ酸配列を含む H C D R 2 、及び D E G Y S S G H Y Y G M D V (配列番号 2 2) のアミノ酸配列を含む H C D R 3 と、R A S Q S I S S S F L T (配列番号 1 7) のアミノ酸配列を含む L C D R 1 、G A S S R A T (配列番号 1 8) のアミノ酸配列を含む L C D R 2 、及び Q H Y G S S P M Y T (配列番号 1 9) のアミノ酸配列を含む L C D R 3 と、を含む、上記 [1] ~ [1 1] のいずれか一項に記載の三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメント。

[1 3] B C M A に結合する前記第 3 の抗原結合アームが、配列番号 2 4 の V H 3 及び配列番号 2 3 の V L 3 を含む、上記 [1] ~ [1 2] のいずれか一項に記載の三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメント。

[1 4] C D 3 に結合する前記第 1 の抗原結合アームが、配列番号 8 の V H 1 の H C D R 1 、H C D R 2 、及び H C D R 3 と、配列番号 7 の V L 1 の L C D R 1 、L C D R 2 、及び L C D R 3 とを含み、

G P R C 5 D に結合する前記第 2 の抗原結合アームが、配列番号 1 6 の V H 2 の H C D R 1 、H C D R 2 、及び H C D R 3 と、配列番号 1 5 の V L 2 の L C D R 1 、L C D R 2 、及び L C D R 3 とを含み、

B C M A に結合する前記第 3 の抗原結合アームが、配列番号 2 4 の V H 3 の H C D R 1 、H C D R 2 、及び H C D R 3 と、配列番号 2 3 の V L 3 の L C D R 1 、L C D R 2 、及び L C D R 3 とを含む、上記 [1] ~ [4] のいずれか一項に記載の三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメント。

[1 5] C D 3 に結合する前記第 1 の抗原結合アームが、それぞれ配列番号 4 、5 、6 、1 、2 、3 の H C D R 1 、H C D R 2 、H C D R 3 、L C D R 1 、L C D R 2 、及び L C D R 3 を含み、

G P R C 5 D に結合する前記第 2 の抗原結合アームが、それぞれ配列番号 1 2 、1 3 、1 4 、9 、1 0 、及び 1 1 の H C D R 1 、H C D R 2 、H C D R 3 、L C D R 1 、L C D R 2 、及び L C D R 3 を含み、

B C M A に結合する前記第 3 の抗原結合アームが、それぞれ配列番号 2 0 、2 1 、2 2 、1 7 、1 8 、及び 1 9 の H C D R 1 、H C D R 2 、H C D R 3 、L C D R 1 、L C D R 2 、及び L C D R 3 を含む、上記 [1] ~ [4] 及び [1 4] のいずれか一項に記載の三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメント。

[1 6] C D 3 に結合する前記第 1 の抗原結合アームが、配列番号 8 の V H 1 及び配列番号 7 の V L 1 を含み、

G P R C 5 D に結合する第 2 の抗原結合アームが、配列番号 1 6 の V H 2 及び配列番号 1 5 の V L 2 を含み、

B C M A に結合する前記第 3 の抗原結合アームが、配列番号 2 4 の V H 3 及び配列番号 2 3 の V L 3 を含む、上記 [1] ~ [4] 、[1 4] 及び [1 5] のいずれか一項に記載の三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメント。

[1 7] 前記第 1 の抗原結合アームが、フラグメント結晶化可能 (F c) ドメインを含み、前記第 2 の抗原結合アーム又は前記第 3 の抗原結合アームが、F c ドメインを含む、上記 [1] ~ [1 6] のいずれか一項に記載の三重特異的抗体又はその三重特異的結合フラグメント。

[1 8] 前記 F c ドメインが、前記 F c ドメインのヘテロ二量体化を促進する 1 つ又は 2 つ以上の変異を含む、上記 [1 7] に記載の三重特異的抗体又はその三重特異的結合フ

10

20

30

40

50

ラグメント。

[1 9] 前記変異が、T 3 6 6 S、L 3 6 8 A、T 3 6 6 W、及び Y 4 0 7 V (E U 付番) から選択される、上記 [1 8] に記載の三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメント。

[2 0] 前記 F c ドメインが、F c 受容体への F c 結合を低減する 1 つ又は 2 つ以上の変異を更に含む、上記 [1 7] ~ [1 9] のいずれか一項に記載の三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメント。

[2 1] 前記 F c 受容体が、F c R I、F c R I I A、F c R I I B、F c R I I I A、及び / 又は F c R I I I B である、上記 [2 0] に記載の三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメント。

[2 2] 前記 F c ドメインが、L 2 3 4 A、L 2 3 5 A、及び D 2 6 5 S (E U 付番) から選択される 1 つ又は 2 つ以上の変異を含む、上記 [2 0] 又は [2 1] に記載の三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメント。

[2 3] 前記 F c ドメインが、プロテイン A への F c 結合を低減する 1 つ又は 2 つ以上の変異を更に含む、上記 [1 7] ~ [2 2] のいずれか一項に記載の三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメント。

[2 4] 前記 F c ドメインが、変異 H 4 3 5 R 及び / 又は Y 4 3 6 F (E U 付番) を含む、上記 [2 3] に記載の三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメント。

[2 5] 前記第 1 の抗原結合アームが、前記 C D 3 鎖の残基 2 2 ~ 3 5 (Q D G N E E M G G I T Q T P (配列番号 1 6 1)) に特異的に結合する、上記 [1] ~ [2 4] のいずれか一項に記載の三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメント。

[2 6] 前記第 1 の抗原結合アームが、約 1×10^{-8} ~ 1×10^{-7} M の親和性で C D 3 に特異的に結合する、上記 [1] ~ [2 5] のいずれか一項に記載の三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメント。

[2 7] 前記第 1 の抗原結合アームが、約 2×10^{-8} ~ 4×10^{-8} M の親和性で C D 3 に特異的に結合する、上記 [2 6] に記載の三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメント。

[2 8] 前記第 3 の抗原結合アームが、B C M A B C M W 3 7 鎖の残基 1 7 ~ 2 6 (L L H A C I P C Q L (配列番号 1 6 2)) に特異的に結合する、上記 [1] ~ [2 7] のいずれか一項に記載の三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメント。

[2 9] 前記第 3 の抗原結合アームが、約 1×10^{-10} ~ 1×10^{-7} M の親和性で B C M A に特異的に結合する、上記 [1] ~ [2 8] のいずれか一項に記載の三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメント。

[3 0] 前記第 3 の抗原結合アームが、約 2×10^{-10} ~ 9×10^{-10} M の親和性で B C M A に特異的に結合する、上記 [2 9] に記載の三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメント。

[3 1] 表面抗原分類 3 (C D 3) 上のエピトープに結合する第 1 の抗原結合アームと、G タンパク質共役受容体ファミリー C グループ 5 メンバー D (G P R C 5 D) 上のエピトープに結合する第 2 の抗原結合アームと、B 細胞成熟抗原 (B C M A) 上のエピトープに結合する第 3 の抗原結合アームと、を含む、三重特異的抗体又はその三重特異的結合フラグメントであって、

前記第 1 の抗原結合アームが、重鎖 (H C 1) ポリペプチド及び軽鎖 (L C) ポリペプチドを含み、

前記三重特異的抗体又はその三重特異的結合フラグメントが、前記第 2 の抗原結合アーム及び前記第 3 の抗原結合アームを含む単一ポリペプチドを含む、三重特異的抗体又はその三重特異的結合フラグメント。

[3 2] 前記第 1 の抗原結合アームの前記 H C 1 が、配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む、上記 [3 1] に記載の三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメント。

[3 3] 前記第 1 の抗原結合アームの前記 L C が、配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含む、上記 [3 2] 又は [3 3] に記載の三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメント。

10

20

30

40

50

[3 4] 前記第 2 の抗原結合アーム及び前記第 3 の抗原結合アームを含む前記ポリペプチドが、配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含む、上記 [3 1] ~ [3 3] のいずれか一項に記載の三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメント。

[3 5] 前記第 1 の抗原結合アームが、配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む H C 1 と、配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含む L C とを含み、前記第 2 の抗原結合アーム及び前記第 3 の抗原結合アームを含む前記ポリペプチドが、配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含む、上記 [3 1] に記載の三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメント。

[3 6] 表面抗原分類 3 (C D 3) 上のエピトープに結合する第 1 の抗原結合アームと、G タンパク質共役受容体ファミリー C グループ 5 メンバー D (G P R C 5 D) 上のエピトープに結合する第 2 の抗原結合アームと、B 細胞成熟抗原 (B C M A) 上のエピトープに結合する第 3 の抗原結合アームと、を含む、三重特異的抗体又はその三重特異的結合フラグメントであって、

前記第 1 の抗原結合アームが、重鎖 (H C 1) ポリペプチド及び軽鎖 (L C) ポリペプチドを含み、前記重鎖 (H C 1) ポリペプチドが、前記第 2 の抗原結合アームを更に含み、

前記三重特異的抗体又はその三重特異的結合フラグメントが、前記第 3 の抗原結合アームを含む単一ポリペプチドを更に含む、三重特異的抗体又はその三重特異的結合フラグメント。

[3 7] 前記第 1 の抗原結合アームの前記 H C 1 が、配列番号 2 9 のアミノ酸配列を含む、上記 [3 6] に記載の三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメント。

[3 8] 前記第 1 の抗原結合アームの前記 L C が、配列番号 3 0 のアミノ酸配列を含む、上記 [3 6] 又は [3 7] に記載の三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメント。

[3 9] 前記第 3 の抗原結合アームを含む前記単一ポリペプチドが、配列番号 3 1 のアミノ酸配列を含む、上記 [3 6] ~ [3 8] のいずれか一項に記載の三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメント。

[4 0] 前記第 1 の抗原結合アームが、配列番号 2 9 のアミノ酸配列を含む H C 1 と、配列番号 3 0 のアミノ酸配列を含む L C とを含み、前記第 3 の抗原結合アームを含む前記単一ポリペプチドが、配列番号 3 1 のアミノ酸配列を含む、上記 [3 6] に記載の三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメント。

[4 1] 前記抗体又はその抗原結合フラグメントが、I g G 1、I g G 2、I g G 3、又は I g G 4 (ヒト) アイソタイプである、上記 [1] ~ [4 0] のいずれか一項に記載の三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメント。

[4 2] 前記抗体又はその抗原結合フラグメントが、(ヒト) I g G 1 アイソタイプである、上記 [1] ~ [4 1] のいずれか一項に記載の三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメント。

[4 3] 上記 [1] ~ [4 2] のいずれか一項に記載の三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメントをコードする合成ポリヌクレオチド。

[4 4] 上記 [1] ~ [4 2] のいずれか一項に記載の三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメントと、医薬的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

[4 5] 前記医薬組成物が、第 2 の治療剤を更に含む、上記 [4 4] に記載の医薬組成物。

[4 6] 前記第 2 の治療剤が、抗 C D 3 8 剤、免疫調節性イミド薬物 (I M i D)、免疫チェックポイント阻害剤、免疫共刺激剤、ガンマセクレターゼ阻害剤、T 細胞エンハンサー、又はそれらの任意の組み合わせを含む、上記 [4 5] に記載の医薬組成物。

[4 7] 上記 [1] ~ [4 2] のいずれか一項に記載の三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメントを発現する細胞。

[4 8] 前記細胞が、ハイブリドーマである、上記 [4 7] に記載の細胞。

[4 9] 前記三重特異的抗体が、組換えにより産生される、上記 [4 7] 又は [4 8] に記載の細胞。

[5 0] がんの治療を必要とする対象においてそれを行う方法であって、前記対象に、

10

20

30

40

50

治療有効量の上記〔1〕～〔42〕のいずれか一項に記載の三重特異的抗体若しくは三重特異的結合フラグメント、又は上記〔44〕～〔46〕のいずれか一項に記載の医薬組成物、を投与することを含む、方法。

〔51〕 前記三重特異的抗体若しくは三重特異的結合フラグメント、又は前記医薬組成物が、前記がんを治療するのに十分な時間投与される、上記〔50〕に記載の方法。

〔52〕 がん細胞の成長又は増殖を阻害するための方法であって、前記細胞に、有効量の上記〔1〕～〔42〕のいずれか一項に記載の三重特異的抗体若しくは三重特異的結合フラグメント、又は上記〔44〕～〔46〕のいずれか一項に記載の医薬組成物、を投与することを含み、前記有効量が、前記がん細胞の成長又は増殖を阻害するのに十分である、方法。

〔53〕 前記がん細胞が、対象内にあり、前記三重特異的抗体若しくは三重特異的結合フラグメント又は前記医薬組成物が、前記対象に投与される、上記〔52〕に記載の方法。

〔54〕 前記投与が、エキスピボで実施される、上記〔52〕に記載の方法。

〔55〕 B C M A 及び / 又は G P R C 5 D 発現がん細胞に対して T 細胞を指向することを必要とする対象においてそれを行う方法であって、前記対象に、治療有効量の上記〔1〕～〔42〕のいずれか一項に記載の三重特異的抗体若しくは三重特異的結合フラグメント、又は上記〔44〕～〔46〕のいずれか一項に記載の医薬組成物、を投与することを含む、方法。

〔56〕 前記治療有効量が、前記がん細胞に対して前記 T 細胞応答を指向するのに十分である、上記〔55〕に記載の方法。

〔57〕 前記がんが、血液がんである、上記〔50〕～〔56〕のいずれか一項に記載の方法。

〔58〕 前記血液がんが、B C M A 及び / 又は G P R C 5 D 発現 B 細胞がんである、上記〔57〕に記載の方法。

〔59〕 前記 B C M A 及び / 又は G P R C 5 D 発現 B 細胞がんが、多発性骨髄腫である、上記〔58〕に記載の方法。

〔60〕 前記 B C M A 及び / 又は G P R C 5 D 発現 B 細胞がんが、くすぶり型多発性骨髄腫 (S M M) である、上記〔58〕又は〔59〕に記載の方法。

〔61〕 前記がんが、再発性、難治性、若しくは悪性のがん、又はそれらの任意の組み合わせである、上記〔50〕～〔60〕のいずれか一項に記載の方法。

〔62〕 前記対象が、前処置を受けたことがある、上記〔50〕～〔51〕、〔53〕、及び〔55〕～〔61〕のいずれか一項に記載の方法。

〔63〕 前記前処置が、プロテアソーム阻害剤、免疫調節薬、C D 3 8 抗体、二重特異性剤、C A R - T 療法、又はそれらの任意の組み合わせを含む、上記〔62〕の方法。

〔64〕 第2の治療剤を投与することを更に含む、上記〔50〕～〔63〕のいずれか一項に記載の方法。

〔65〕 前記第2の治療剤が、化学療法剤又は標的を設定した抗がん治療である、上記〔64〕に記載の方法。

〔66〕 前記化学療法剤が、シタラピン、アントラサイクリン、ヒスタミン二塩酸塩、又はインターロイキン2 (I L - 2) である、上記〔65〕に記載の方法。

〔67〕 前記第2の治療剤が、抗 C D 3 8 剤、免疫調節性イミド薬物 (I M i D) 、免疫チェックポイント阻害剤、免疫共刺激剤、ガンマセクレターゼ阻害剤、T細胞エンハンサー、又はそれらの任意の組み合わせである、上記〔64〕に記載の方法。

〔68〕 前記三重特異的抗体若しくは三重特異的結合フラグメント、又は前記医薬組成物が、前記対象に静脈内、筋肉内、腹腔内、及び / 又は皮下投与される、上記〔50〕～〔51〕、〔53〕、及び〔55〕～〔67〕のいずれか一項に記載の方法。

〔69〕 前記三重特異的抗体若しくは三重特異的結合フラグメント、又は前記医薬組成物が、前記対象に皮下投与される、上記〔50〕～〔51〕、〔53〕、及び〔55〕～〔68〕のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

[7 0] 上記 [1] ~ [4 2] のいずれか一項に記載の三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメントを生成するための方法であって、上記 [4 7] ~ [4 9] のいずれか一項に記載の細胞を培養することと、前記三重特異的抗体又は三重特異的結合フラグメントを単離することと、を含む、方法。

[7 1] (i) 上記 [1] ~ [4 2] のいずれか一項に記載の三重特異的抗体若しくは三重特異的結合フラグメント及び / 又は上記 [4 3] に記載のポリヌクレオチドと、(i i) それらのためのパッケージングと、を含む、キット。

[7 2] G F T F S S Y A M S (配列番号 2 0) のアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域 1 (C D R 1) と、A I S G S G G S T Y (配列番号 2 1) のアミノ酸配列を有する重鎖 C D R 2 と、D E G Y S S G H Y Y G M D V (配列番号 2 2) のアミノ酸配列を有する重鎖 C D R 3 と、を含む、B C M A に結合する抗体又はその抗原結合フラグメント。

[7 3] R A S Q S I S S S F L T (配列番号 1 7) のアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域 1 (C D R 1) と、G A S S R A T (配列番号 1 8) のアミノ酸配列を有する軽鎖 C D R 2 と、Q H Y G S S P M Y T (配列番号 1 9) のアミノ酸配列を有する軽鎖 C D R 3 と、を更に含む、上記 [7 2] に記載の抗体又は抗原結合フラグメント。

[7 4] 配列番号 2 4 のアミノ酸配列を有する重鎖可変ドメイン (V H) を含む、上記 [7 2] 又は [7 3] に記載の抗体又は抗原結合フラグメント。

[7 5] 配列番号 2 3 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変ドメイン (V L) を含む、上記 [7 2] ~ [7 4] のいずれか一項に記載の抗体又は抗原結合フラグメント。

[7 6] 前記抗体又は抗原結合フラグメントが、B C M A B C M W 3 7 鎖の残基 1 7 ~ 2 6 (L L H A C I P C Q L (配列番号 1 6 2)) に特異的に結合する、上記 [7 2] ~ [7 5] のいずれか一項に記載の抗体又は抗原結合フラグメント。

[7 7] 前記抗体又は抗原結合フラグメントが、約 1×10^{-10} ~ 1×10^{-7} M の親和性で B C M A に特異的に結合する、上記 [7 2] ~ [7 6] のいずれか一項に記載の抗体又は抗原結合フラグメント。

[7 8] 前記抗体又は抗原結合フラグメントが、約 2×10^{-10} ~ 9×10^{-10} M の親和性で B C M A に特異的に結合する、上記 [7 7] に記載の抗体又は抗原結合フラグメント。

[7 9] 前記抗体又は抗原結合フラグメントが、ヒト抗体又は抗原結合フラグメントである、上記 [7 2] ~ [7 8] のいずれか一項に記載の抗体又は抗原結合フラグメント。

[8 0] 前記抗体又は抗原結合フラグメントが、組換え体である、上記 [7 2] ~ [7 9] のいずれか一項に記載の抗体又は抗原結合フラグメント。

[8 1] 前記抗原結合フラグメントが、F a b フラグメント、F a b 2 フラグメント、又は一本鎖抗体である、上記 [7 2] ~ [8 0] のいずれか一項に記載の抗原結合フラグメント。

[8 2] 前記抗体又はその抗原結合フラグメントが、I g G 1、I g G 2、I g G 3、又は I g G 4 アイソタイプである、上記 [7 2] ~ [8 1] のいずれか一項に記載の抗体又は抗原結合フラグメント。

[8 3] 前記抗体又はその抗原結合フラグメントが、I g G 1 又は I g G 4 アイソタイプである、上記 [7 2] ~ [8 2] のいずれか一項に記載の抗体又は抗原結合フラグメント。

[8 4] 上記 [7 2] ~ [8 3] のいずれか一項に記載の抗体又は抗原結合フラグメントと、医薬的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

[8 5] 前記医薬組成物が、第 2 の治療剤を更に含む、上記 [8 4] に記載の医薬組成物。

[8 6] 前記第 2 の治療剤が、抗 C D 3 8 剤、免疫調節性イミド薬物 (I M i D)、免疫チェックポイント阻害剤、免疫共刺激剤、ガンマセクレターゼ阻害剤、T 細胞エンハンサー、又はそれらの任意の組み合わせを含む、上記 [8 5] に記載の医薬組成物。

[8 7] 上記 [7 2] ~ [8 3] のいずれか一項に記載の抗体又は抗原結合フラグメントを発現する細胞。

10

20

30

40

50

- [8 8] 前記細胞が、ハイブリドーマである、上記 [8 7] に記載の細胞。
- [8 9] 前記抗体が、組換えにより産生される、上記 [8 7] に記載の細胞。
- [9 0] がんの治療を必要とする対象においてそれを行う方法であって、前記対象に、治療有効量の上記 [7 2] ~ [8 3] のいずれか一項に記載の抗体若しくは抗原結合フラグメント、又は上記 [8 4] ~ [8 6] のいずれか一項に記載の医薬組成物、を投与することを含む、方法。
- [9 1] 前記抗体若しくは抗原結合フラグメント、又は前記医薬組成物が、前記がんを治療するのに十分な時間投与される、上記 [9 0] に記載の方法。
- [9 2] がん細胞の成長又は増殖を阻害するための方法であって、前記細胞に、有効量の上記 [7 2] ~ [8 3] のいずれか一項に記載の抗体若しくは抗原結合フラグメント、又は上記 [8 4] ~ [8 6] のいずれか一項に記載の医薬組成物、を投与することを含み、前記有効量が、前記がん細胞の成長又は増殖を阻害するのに十分である、方法。
- [9 3] 前記がん細胞が対象内にあり、前記抗体若しくは抗原結合フラグメント又は前記医薬組成物が、前記対象に投与される、上記 [9 2] に記載の方法。
- [9 4] 前記投与が、エクスピボで実施される、上記 [9 2] に記載の方法。
- [9 5] 前記がんが、血液がんである、上記 [9 0] ~ [9 4] のいずれか一項に記載の方法。
- [9 6] 前記血液がんが、B C M A 発現 B 細胞がんである、上記 [9 5] に記載の方法。
- [9 7] 前記 B C M A 発現 B 細胞がんが、多発性骨髄腫である、上記 [9 6] に記載の方法。
- [9 8] 前記 B C M A 発現 B 細胞がんが、くすぶり型多発性骨髄腫 (S M M) である、上記 [9 7] に記載の方法。
- [9 9] 前記がんが、再発性、難治性、若しくは悪性のがん、又はそれらの任意の組み合わせである、上記 [9 0] ~ [9 8] のいずれか一項に記載の方法。
- [1 0 0] 前記対象が、前処置を受けたことがある、上記 [9 0] ~ [9 1] 、 [9 3] 、及び [9 5] ~ [9 9] のいずれか一項に記載の方法。
- [1 0 1] 前記前処置が、プロテアソーム阻害剤、免疫調節薬、C D 3 8 抗体、二重特異性剤、C A R - T 療法、又はそれらの任意の組み合わせを含む、上記 [1 0 0] に記載の方法。
- [1 0 2] 第 2 の治療剤を投与することを更に含む、上記 [9 0] ~ [1 0 1] のいずれか一項に記載の方法。
- [1 0 3] 前記第 2 の治療剤が、化学療法剤又は標的を設定した抗がん治療である、上記 [1 0 2] に記載の方法。
- [1 0 4] 前記化学療法剤が、シタラピン、アントラサイクリン、ヒスタミン二塩酸塩、又はインターロイキン 2 (I L - 2) である、上記 [1 0 3] に記載の方法。
- [1 0 5] 前記第 2 の治療剤が、抗 C D 3 8 剤、免疫調節性イミド薬物 (I M i D) 、免疫チェックポイント阻害剤、免疫共刺激剤、ガンマセクレターゼ阻害剤、T 細胞エンハンサー、又はそれらの任意の組み合わせである、上記 [1 0 2] に記載の方法。
- [1 0 6] 前記抗体若しくは抗原結合フラグメント、又は前記医薬組成物が、前記対象に静脈内、筋肉内、腹腔内、及び / 又は皮下投与される、上記 [9 0] ~ [9 1] 、 [9 3] 、及び [9 5] ~ [1 0 5] のいずれか一項に記載の方法。
- [1 0 7] 前記抗体若しくは抗原結合フラグメント、又は前記医薬組成物が、前記対象に皮下投与される、上記 [9 0] ~ [9 1] 、 [9 3] 、及び [9 5] ~ [1 0 6] のいずれか一項に記載の方法。
- [1 0 8] 上記 [7 2] ~ [8 3] のいずれか一項に記載の抗体又は抗原結合フラグメントを生成するための方法であって、上記 [8 7] ~ [8 9] のいずれか一項に記載の細胞を培養することと、前記抗体又は抗原結合フラグメントを単離することと、を含む、方法。
- [1 0 9] 上記 [7 2] ~ [8 3] のいずれか一項に記載の抗体又は抗原結合フラグメントをコードする合成ポリヌクレオチド。

10

20

30

40

50

[1 1 0] (i) 上記 [7 2] ~ [8 3] のいずれか一項に記載の抗体若しくは抗原結合フラグメント及び / 又は上記 [1 0 9] に記載のポリヌクレオチドと、 (i i) それらのためのパッケージングと、を含む、キット。

10

20

30

40

50