

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-542092

(P2023-542092A)

(43)公表日 令和5年10月5日(2023.10.5)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 N	4 C 0 8 5
A 6 1 K 31/282 (2006.01)	A 6 1 K 31/282	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/7068 (2006.01)	A 6 1 K 31/7068	4 C 2 0 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 H 0 4 5
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全78頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2023-515682(P2023-515682)	(71)出願人	507316398
(86)(22)出願日	令和3年9月10日(2021.9.10)		ジェンマブ エー／エス
(85)翻訳文提出日	令和5年5月2日(2023.5.2)		デンマーク王国 2 5 0 0 バルビュー
(86)国際出願番号	PCT/EP2021/075022		カール ヤコブセンズ ヴェイ 3 0
(87)国際公開番号	WO2022/053658	(74)代理人	100114188
(87)国際公開日	令和4年3月17日(2022.3.17)		弁理士 小野 誠
(31)優先権主張番号	63/076,818	(74)代理人	100119253
(32)優先日	令和2年9月10日(2020.9.10)		弁理士 金山 賢教
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100124855
			弁理士 坪倉 道明
(31)優先権主張番号	63/164,255	(74)代理人	100129713
(32)優先日	令和3年3月22日(2021.3.22)		弁理士 重森 一輝
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100137213
			弁理士 安藤 健司
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(74)代理人	100143823
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 びまん性大細胞型B細胞リンパ腫を治療するための併用療法におけるCD3及びCD20に対する二重特異性抗体

(57)【要約】

ゲムシタビン及びオキサリプラチン (GemOx) の標準治療レジメンと組み合わせて、CD3及びCD20に結合する二重特異性抗体を使用する、ヒト対象におけるびまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL) (例えば、自家幹細胞移植に不適格な再燃性及び／又は難治性DLBCL) の臨床治療方法が提供される。

【選択図】図1

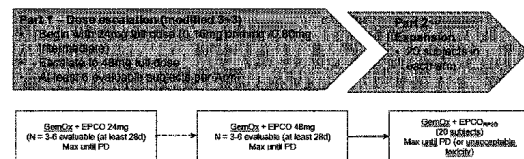


FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヒト対象におけるびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）を治療する方法であって、二重特異性抗体と、有効量のゲムシタビン及びオキサリプラチンとを前記対象に投与することを含み、前記二重特異性抗体が、

（i）ヒト CD3ε（イプシロン）に結合し、可変重鎖（VH）領域及び可変軽鎖（VL）領域を含む第 1 の抗原結合領域を含む第 1 の結合アームであって、前記 VH 領域が、配列番号 6 の前記 VH 領域配列中にある CDR1、CDR2 及び CDR3 配列を含み、前記 VL 領域が、配列番号 7 の前記 VL 領域配列中にある CDR1、CDR2 及び CDR3 配列を含む、第 1 の結合アームと、

10

（ii）ヒト CD20 に結合し、VH 領域及び VL 領域を含む第 2 の抗原結合領域を含む第 2 の結合アームであって、前記 VH 領域が、配列番号 13 の前記 VH 領域配列中にある CDR1、CDR2 及び CDR3 配列を含み、前記 VL 領域が、配列番号 14 の前記 VL 領域配列中にある CDR1、CDR2 及び CDR3 配列を含む、第 2 の結合アームと、を含み、

前記二重特異性抗体が、24 mg 又は 48 mg の用量で投与されゲムシタビン、オキサリプラチン、及び前記二重特異性抗体が 28 日サイクルで投与される、方法。

【請求項 2】

前記二重特異性抗体を 24 mg の用量で投与する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記二重特異性抗体を 48 mg の用量で投与する、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 4】

前記二重特異性抗体を週に 1 回投与する（毎週の投与）、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

24 mg 又は 48 mg の前記毎週の投与が、2.5 回の 28 日サイクルにわたって行われる、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記毎週の投与の後、前記二重特異性抗体を 2 週間に 1 回投与する（隔週の投与）、請求項 4 又は 5 に記載の方法。

30

【請求項 7】

前記隔週の投与が 6 回の 28 日サイクルで行われる、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記隔週の投与の後、前記二重特異性抗体を 4 週間に 1 回投与する、請求項 6 又は 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記 4 週間に 1 回の投与が、少なくとも 2 回の 28 日サイクルにわたって行われる、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

24 mg 又は 48 mg の前記毎週の投与の前に、前記二重特異性抗体のプライミング用量を前記 28 日サイクルのサイクル 1 で投与する、請求項 4～9 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 11】

前記プライミング用量が、24 mg 又は 48 mg の前記第 1 の毎週用量を投与する 2 週間前に投与される、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記プライミング用量が 0.16 mg である、請求項 10 又は 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記プライミング用量を投与した後、24 mg 又は 48 mg の前記第 1 の毎週用量を投与する前に、前記二重特異性抗体の中間用量を投与する、請求項 10～12 のいずれか一

50

項に記載の方法。

【請求項 14】

前記プライミング用量を 1 日目に投与し、前記中間用量を 8 日目に投与した後、サイクル 1 の 15 及び 22 日目に 24 mg 又は 48 mg の前記第 1 の毎週用量を投与する、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

前記中間用量が 0.8 mg である、請求項 13 又は 14 に記載の方法。

【請求項 16】

ゲムシタビンが 2 週間に 1 回投与される、請求項 1～15 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

前記 2 週間に 1 回のゲムシタビンの投与が、4 回の 28 日サイクルにわたって行われる、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

ゲムシタビンが 1000 mg / m² 又はその等価な用量で投与される、請求項 1～17 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

オキサリプラチンが 2 週間に 1 回投与される、請求項 1～18 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

前記 2 週間に 1 回のオキサリプラチンの投与が 4 回の 28 日サイクルにわたって行われる、請求項 1～19 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 21】

オキサリプラチンが 100 mg / m² の用量で投与される、請求項 1～20 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 22】

ゲムシタビン、オキサリプラチン及び前記二重特異性抗体が同日（例えば、サイクル 1～4 の 1 日目及び 15 日目）に投与される、請求項 1～21 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 23】

ゲムシタビン、オキサリプラチン及び前記二重特異性抗体の投薬スケジュールが表 2 に示す通りである、請求項 1～22 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 24】

投与が 28 日サイクルで行われ、

(a) 前記二重特異性抗体が、以下：

(i) サイクル 1 では、1 日目に 0.16 mg のプライミング用量が投与され、8 日目に 0.8 mg の中間用量が投与され、15 及び 22 日目に 24 mg の用量が投与される；

(ii) サイクル 2 及び 3 では、1、8、15 及び 22 日目に 24 mg の用量が投与される；

(iii) サイクル 4～9 では、1 及び 15 日目に 24 mg の用量が投与される；並びに

(iv) サイクル 10 及びその後のサイクルでは、1 日目に 24 mg の用量が投与される、

のように投与され、

(b) ゲムシタビンが、サイクル 1～4 の 1 及び 15 日目に投与され、

(c) オキサリプラチンが、サイクル 1～4 の 1 及び 15 日目に投与される、請求項 1、2 及び 4～23 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 25】

投与が 28 日サイクルで行われ、

10

20

30

40

50

(a) 前記二重特異性抗体が、以下：

(i) サイクル1では、1日目に0.16mgのプライミング用量が投与され、8日目に0.8mgの中間用量が投与され、15及び22日目に48mgの用量が投与される；

(ii) サイクル2及び3では、1、8、15及び22日目に48mgの用量が投与される；

(iii) サイクル4～9では、1及び15日目に48mgの用量が投与される；並びに

(iv) サイクル10及びその後のサイクルでは、1日目に48mgの用量が投与される、

のように投与され、

(b) ゲムシタビンが、サイクル1～4の1及び15日目に投与され、

(c) オキサリプラチンが、サイクル1～4の1及び15日目に投与される、請求項1及び3～23のいずれか一項に記載の方法。

【請求項26】

前記二重特異性抗体が皮下投与される、請求項1～25のいずれか一項に記載の方法。

【請求項27】

ゲムシタビンが静脈内投与される、請求項1～26のいずれか一項に記載の方法。

【請求項28】

オキサリプラチンが静脈内投与される、請求項1～27のいずれか一項に記載の方法。

【請求項29】

前記二重特異性抗体、ゲムシタビン及びオキサリプラチンが連続的に投与される、請求項1～28のいずれか一項に記載の方法。

【請求項30】

ゲムシタビン、オキサリプラチン及び前記二重特異性抗体が同じ日に投与される場合、ゲムシタビンが最初に投与され、オキサリプラチンが2番目に投与され、前記二重特異性抗体が最後に投与される、請求項1～29のいずれか一項に記載の方法。

【請求項31】

前記DLBCLがダブルヒット又はトリプルヒットDLBCLである、請求項1～30のいずれか一項に記載の方法。

【請求項32】

前記DLBCLが濾胞性リンパ腫グレード3Bである、請求項1～31のいずれか一項に記載の方法。

【請求項33】

前記対象が、少なくとも1つの事前治療後に再燃したことがある、請求項1～32のいずれか一項に記載の方法。

【請求項34】

前記対象が、少なくとも1つの事前治療に対して難治性である、請求項1～33のいずれか一項に記載の方法。

【請求項35】

前記対象が、以前の自家造血幹細胞移植に失敗したことがある、請求項1～34のいずれか一項に記載の方法。

【請求項36】

前記対象が、年齢、パフォーマンスステータス、併存疾患及び／又は以前の治療に対する不十分な応答のために自家造血幹細胞移植に不適格である、請求項1～35のいずれか一項に記載の方法。

【請求項37】

(i) 前記二重特異性抗体の前記第1の抗原結合領域が、それぞれ配列番号1、2及び3に示されるアミノ酸配列を含むVHCDR1、VHCDR2及びVHCDR3と、それぞれ配列番号4、配列GTN及び配列番号5に示されるアミノ酸配列を含むVLCDR1

10

20

30

40

50

、V L C D R 2 及び V L C D R 3 とを含み、

(i i) 前記二重特異性抗体の前記第 2 の抗原結合領域が、それぞれ配列番号 8 、 9 及び 1 0 に示されるアミノ酸配列を含む V H C D R 1 、 V H C D R 2 及び V H C D R 3 と、それぞれ配列番号 1 1 、配列 D A S 、及び配列番号 1 2 に示されるアミノ酸配列を含む V L C D R 1 、 V L C D R 2 及び V L C D R 3 とを含む、

請求項 1 ～ 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 8】

(i) 前記二重特異性抗体の前記第 1 の抗原結合領域が、配列番号 6 のアミノ酸配列を含む V H 領域と、配列番号 7 のアミノ酸配列を含む V L 領域とを含み、

(i i) 前記二重特異性抗体の前記第 2 の抗原結合領域が、配列番号 1 3 のアミノ酸配列を含む V H 領域と、配列番号 1 4 のアミノ酸配列を含む V L 領域とを含む、

請求項 1 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 9】

前記二重特異性抗体の前記第 1 の結合アームがヒト化抗体に由来し、好ましくは完全長 I g G 1 、 λ (ラムダ) 抗体に由来する、請求項 1 ～ 3 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記二重特異性抗体の前記第 1 の結合アームが、配列番号 2 2 に示されるアミノ酸配列を含む λ 軽鎖定常領域を含む、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 1】

前記二重特異性抗体の前記第 2 の結合アームがヒト抗体に由来し、好ましくは完全長 I g G 1 、 κ (カッパ) 抗体に由来する、請求項 1 ～ 4 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記第 2 の結合アームが、配列番号 2 3 に示されるアミノ酸配列を含む κ 軽鎖定常領域を含む、請求項 4 1 に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記二重特異性抗体が、ヒト I g G 1 定常領域を有する完全長抗体である、請求項 1 ～ 4 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記二重特異性抗体が不活性 F c 領域を含む、請求項 1 ～ 4 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記二重特異性抗体が第 1 の重鎖及び第 2 の重鎖を含み、前記第 1 の重鎖及び前記第 2 の重鎖の両方において、配列番号 1 5 の前記ヒト I g G 1 重鎖定常領域の L 2 3 4 、 L 2 3 5 及び D 2 6 5 位に対応する位置のアミノ酸がそれぞれ F 、 E 及び A である、請求項 1 ～ 4 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記二重特異性抗体が第 1 の重鎖及び第 2 の重鎖を含み、前記第 1 の重鎖において、配列番号 1 5 の前記ヒト I g G 1 重鎖定常領域の F 4 0 5 に対応する位置のアミノ酸が L であり、前記第 2 の重鎖において、配列番号 1 5 の前記ヒト I g G 1 重鎖定常領域の K 4 0 9 に対応する位置のアミノ酸が R であるか、又はその逆である、請求項 1 ～ 4 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記二重特異性抗体が第 1 の重鎖及び第 2 の重鎖を含み、

(i) 前記第 1 及び第 2 の重鎖の両方において、配列番号 1 5 の前記ヒト I g G 1 重鎖定常領域の L 2 3 4 、 L 2 3 5 及び D 2 6 5 位に対応する位置のアミノ酸がそれぞれ F 、 E 及び A であり、

(i i) 前記第 1 の重鎖において、配列番号 1 5 の前記ヒト I g G 1 重鎖定常領域の F 4 0 5 に対応する位置のアミノ酸が L であり、前記第 2 の重鎖において、配列番号 1 5 の前記ヒト I g G 1 重鎖定常領域の K 4 0 9 に対応する位置のアミノ酸が R であるか、又はその逆である、

10

20

30

40

50

請求項 1～46 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 48】

前記二重特異性抗体が、配列番号 19 及び 20 のアミノ酸配列を含む重鎖定常領域を含む、請求項 47 に記載の方法。

【請求項 49】

前記二重特異性抗体が、それぞれ配列番号 24 及び 25 に示されるアミノ酸配列を含む重鎖及び軽鎖と、それぞれ配列番号 26 及び 27 に示されるアミノ酸配列を含む重鎖及び軽鎖とを含む、請求項 1～48 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 50】

前記二重特異性抗体が、それぞれ配列番号 24 及び 25 のアミノ酸配列からなる重鎖及び軽鎖と、それぞれ配列番号 26 及び 27 のアミノ酸配列からなる重鎖及び軽鎖とを含む、請求項 1～49 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 51】

前記二重特異性抗体がエブコリタマブ又はそのバイオシミラーである、請求項 1～50 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、CD3 及び CD20 の両方を標的とする二重特異性抗体、並びにびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）、例えば再発性及び／又は再燃性（R/R）DLBCL（例えば、年齢、PS 又は併存疾患のために自家造血幹細胞移植（HSCT）に不適格な R/R DLBCL）の治療のためのゲムシタビン及びオキサリプラチン（GemOx）の標準治療レジメンと組み合わせたそのような抗体の使用に関する。有利な治療レジメンも提供される。

【背景技術】

【0002】

DLBCL は、最も一般的な非ホジキンリンパ腫（NHL）であり、標準的な第一選択療法は R-CHOP である。新たに診断された DLBCL の全集団に対するこの組み合わせの治療率は、60%～70%（Sehn et al., Blood 2007; 109: 1867-61）である。用量の増強及びレジメンを増強するための他の薬剤の添加を含む第一選択療法のアウトカムを改善する試みは、標準治療を変更するのに十分な証拠を提供することができなかった。

【0003】

一次治療に対する CR の割合、疾患再発及び OS に影響を及ぼすリスク因子は、国際予後指数（IPI）又は改訂 IPI（R-IPI）に含まれる：年齢 > 60 歳、ECOG > 1 又は KPS < 60、LDH > ULN；節外疾患 > 1（2 以上）、及び疾患ステージ 3 又は 4（Project et al., N Engl J Med 1993; 329: 987-994; Sehn et al., 前出）。良好なリスク群（1～2 つの IPI 因子）の患者は、標準的な第一選択 R-CHOP 後に 80% の 4 年 PFS を有するが、低リスク（高リスク）群（3～5 つの IPI 因子）の患者の 45% は、55% の 4 年 PFS 及び OS を達成するだけである（Sehn et al., 前出）。

【0004】

DLBCL 患者の約 35% が、標準的なフロンタライン化学免疫療法に対して原発性難治性であるか、又はその後再燃する。この群では、長期生存のための唯一の選択肢は、サルベージ化学療法、例えば、DHAX と組み合わせたリツキシマブ（デキサメタゾン、シタラビン及びオキサリプラチン）、続いて、ASCT を用いた高用量療法（HDT）（Tixier et al., Hematol Oncol 2017; 35: 584-90）である。しかしながら、R/R DLBCL を有する患者の半数のみが HDT-ASCT を受けるのに適格であり、移植適格である患者の中には、サルベージ療法に対して非感受性であり、ASCT 処置を妨げる者もいる。最後に、かなりの割合の患者が HDT

10

20

30

40

50

－A S C T 治療後に再燃し、約 45 % が 3 年以内に進行する（G i s s e l b r e c h t e t a l . , J C l i n O n c o l 2010 ; 28 : 4184－90）。全体として、R / R D L B C L を有する患者の 10 % 未満が、標準的な二次療法による治癒を期待することができる。H D T－A S C T 後に再燃するか、又は H D T－A S C T に不適格である患者には、寛解を達成し、生存期間を延長することを目的とした緩和的治療の選択肢がある。しかしながら、一致したゴールドスタンダード（c o n s e n s u s g o l d s t a n d a r d）はなく、患者には通常、非集中的な（例えば、R－G e m O x、B R）又は他の緩和的介入（逐次単剤化学療法、局所症状に対する局所放射線療法）が提供される。最近承認された C A R－T 細胞療法は、わずかなサブセットの患者においてのみ持続的応答を示す（L o c k e e t a l . , L a n c e t O n c o l 2019 ; 20 : 31－42 ; S c h u s t e r e t a l . , N E n g l J M e d 2019 ; 380 : 45－56）。しかしながら、この高度に特殊化された介入へのアクセスは限られている。

10

【0005】

現在利用可能な治療に対する対象の有効性及び応答が限られていること、特に再燃したか又は現在利用可能な治療に対して難治性である対象を考慮すると、新規かつ有効な治療法が必要である。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

20

【非特許文献 1】S e h n e t a l . , B l o o d 2007 ; 109 : 1867－61

【非特許文献 2】P r o j e c t e t a l . , N E n g l J M e d 1993 ; 329 : 987－994

【非特許文献 3】T i x i e r e t a l . , H e m a t o l O n c o l 2017 ; 35 : 584－90

【非特許文献 4】G i s s e l b r e c h t e t a l . , J C l i n O n c o l 2010 ; 28 : 4184－90

【非特許文献 5】L o c k e e t a l . , L a n c e t O n c o l 2019 ; 20 : 31－42

【非特許文献 6】S c h u s t e r e t a l . , N E n g l J M e d 2019 ; 380 : 45－56

30

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

本明細書では、C D 3 及び C D 20 に結合する二重特異性抗体、例えばエプキシリタマブを、ゲムシタビン及びオキサリプラチンの標準治療レジメン（G e m O x）、特に有利な臨床治療レジメンと組み合わせて投与することによって、D L B C L、例えば難治性及び／又は再燃性（R / R）D L B C L（例えば、自家 H S C T に不適格な R / R D L B C L）を有するヒト対象を治療する方法が提供される。

【0008】

40

一態様では、ヒト対象において D L B C L を治療する方法であって、エプキシリタマブと、ゲムシタビン及びオキサリプラチンとの組み合わせを対象に投与することを含む方法、例えば、有効量のゲムシタビン、オキサリプラチン及びエプキシリタマブを対象に投与することを含む方法が本明細書で提供される。

【0009】

一態様では、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（D L B C L）を治療する方法であって、二重特異性抗体と、有効量のゲムシタビン及びオキサリプラチンとを前記対象に投与することを含み、前記二重特異性抗体が、

（i）ヒト C D 3 ε（イプシロン）に結合し、可変重鎖（V H）領域及び可変軽鎖（V L）領域を含む第 1 の抗原結合領域を含む第 1 の結合アームであって、前記 V H 領域が、

50

配列番号 6 の前記 V H 領域配列中にある C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 配列を含み、前記 V L 領域が、配列番号 7 の前記 V L 領域配列中にある C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 配列を含む、第 1 の結合アームと、

(i i) ヒト C D 2 0 に結合し、V H 領域及び V L 領域を含む第 2 の抗原結合領域を含む第 2 の結合アームであって、前記 V H 領域が、配列番号 1 3 の前記 V H 領域配列中にある C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 配列を含み、前記 V L 領域が、配列番号 1 4 の前記 V L 領域配列中にある C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 配列を含む、第 2 の結合アームと、を含み、

前記二重特異性抗体が、2 4 m g 又は 4 8 m g の用量で投与されゲムシタビン、オキサリプラチン、及び前記二重特異性抗体が 2 8 日サイクルで投与される、方法が本明細書で提供される。

10

【 0 0 1 0 】

いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、2 4 m g の用量（又はおよその用量）で投与される。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、4 8 m g の用量（又はおよその用量）で投与される。

【 0 0 1 1 】

一実施形態では、二重特異性抗体は、2 4 m g 又は 4 8 m g （毎週の投与）の用量で、例えば 2 . 5 回の 2 8 日サイクルの間、週に 1 回投与される。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、毎週の投与の後、2 週間に 1 回（隔週の投与）、例えば、6 回の 2 8 日サイクルにわたり投与される。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、隔週の投与の後、4 週間に 1 回、例えば、少なくとも 2 回の 2 8 日サイクルにわたって、又は疾患の進行若しくは許容できない毒性が生じるまで投与される。更なる実施形態では、二重特異性抗体のプライミング用量（例えば、0 . 1 6 m g 又は約 0 . 1 6 m g ）を、2 4 m g 又は 4 8 m g の第 1 の毎週用量を投与する 2 週間前に投与する。いくつかの実施形態では、プライミング用量を投与した後、2 4 m g 又は 4 8 m g の毎週用量を投与する前に、中間用量（例えば、0 . 8 m g 又は約 0 . 8 m g ）の二重特異性抗体を投与する。いくつかの実施形態では、プライミング用量は、中間用量の 1 週間前に投与され、中間用量は、2 4 m g 又は 4 8 m g の第 1 の毎週用量の 1 週間前に投与される。

20

【 0 0 1 2 】

いくつかの実施形態では、ゲムシタビンは、2 8 日サイクルで 2 週間に 1 回、例えば、4 回の 2 8 日サイクルにわたって、投与される。いくつかの実施形態では、ゲムシタビンは 1 0 0 0 m g / m ² の用量で投与される。

30

【 0 0 1 3 】

いくつかの実施形態では、オキサリプラチンは、2 8 日サイクルで 2 週間に 1 回、例えば、4 回の 2 8 日サイクルにわたって、投与される。いくつかの実施形態では、オキサリプラチンは、1 0 0 m g / m ² の用量で投与される。

【 0 0 1 4 】

いくつかの実施形態では、ゲムシタビン、オキサリプラチン及び二重特異性抗体は、例えば、表 2 に示されるように、同日（例えば、サイクル 1 ~ 4 の 1 日目及び 1 5 日目）に投与される。

40

【 0 0 1 5 】

いくつかの実施形態では、投与が 2 8 日サイクルで行われ、

(a) 前記二重特異性抗体が、以下：

(i) サイクル 1 では、1 日目に 0 . 1 6 m g のプライミング用量が投与され、8 日目に 0 . 8 m g の中間用量が投与され、1 5 及び 2 2 日目に 2 4 m g の用量が投与される；

(i i) サイクル 2 及び 3 では、1、8、1 5 及び 2 2 日目に 2 4 m g の用量が投与される；

(i i i) サイクル 4 ~ 9 では、1 及び 1 5 日目に 2 4 m g の用量が投与される；並びに

50

(i v) サイクル 1 0 及びその後のサイクルでは、1 日目に 2 4 m g の用量が投与される、

のように投与され、

(b) ゲムシタビンが、サイクル 1 ～ 4 の 1 及び 1 5 日目に投与され、

(c) オキサリプラチンが、サイクル 1 ～ 4 の 1 及び 1 5 日目に投与される。

【 0 0 1 6 】

いくつかの実施形態では、投与が 2 8 日サイクルで行われ、

(a) 前記二重特異性抗体が、以下：

(i) サイクル 1 では、1 日目に 0 . 1 6 m g のプライミング用量が投与され、8 日目に 0 . 8 m g の中間用量が投与され、1 5 及び 2 2 日目に 4 8 m g の用量が投与される；

(i i) サイクル 2 及び 3 では、1、8、1 5 及び 2 2 日目に 4 8 m g の用量が投与される；

(i i i) サイクル 4 ～ 9 では、1 及び 1 5 日目に 4 8 m g の用量が投与される；並びに

(i v) サイクル 1 0 及びその後のサイクルでは、1 日目に 4 8 m g の用量が投与される、

のように投与され、

(b) ゲムシタビンが、サイクル 1 ～ 4 の 1 及び 1 5 日目に投与され、

(c) オキサリプラチンが、サイクル 1 ～ 4 の 1 及び 1 5 日目に投与される。

【 0 0 1 7 】

いくつかの実施形態では、ゲムシタビン、オキサリプラチン及び二重特異性抗体エブコリタマブは、例えば、表 2 に示されるように、同日（例えば、サイクル 1 ～ 4 の 1 日目及び 1 5 日目）に投与される。

【 0 0 1 8 】

いくつかの実施形態では、投与が 2 8 日サイクルで行われ、

(a) 前記二重特異性抗体エブコリタマブが、以下：

(i) サイクル 1 では、1 日目に 0 . 1 6 m g のプライミング用量が投与され、8 日目に 0 . 8 m g の中間用量が投与され、1 5 及び 2 2 日目に 2 4 m g の用量が投与される；

(i i) サイクル 2 及び 3 では、1、8、1 5 及び 2 2 日目に 2 4 m g の用量が投与される；

(i i i) サイクル 4 ～ 9 では、1 及び 1 5 日目に 2 4 m g の用量が投与される；並びに

(i v) サイクル 1 0 及びその後のサイクルでは、1 日目に 2 4 m g の用量が投与される、

のように投与され、

(b) ゲムシタビンが、サイクル 1 ～ 4 の 1 及び 1 5 日目に投与され、

(c) オキサリプラチンが、サイクル 1 ～ 4 の 1 及び 1 5 日目に投与される。

【 0 0 1 9 】

いくつかの実施形態では、投与が 2 8 日サイクルで行われ、

(a) 前記二重特異性抗体エブコリタマブが、以下：

(i) サイクル 1 では、1 日目に 0 . 1 6 m g のプライミング用量が投与され、8 日目に 0 . 8 m g の中間用量が投与され、1 5 及び 2 2 日目に 4 8 m g の用量が投与される；

(i i) サイクル 2 及び 3 では、1、8、1 5 及び 2 2 日目に 4 8 m g の用量が投与される；

(i i i) サイクル 4 ～ 9 では、1 及び 1 5 日目に 4 8 m g の用量が投与される；並びに

(i v) サイクル 1 0 及びその後のサイクルでは、1 日目に 4 8 m g の用量が投与さ

10

20

30

40

50

れる、

のように投与され、

(b) ゲムシタピンが、サイクル 1～4 の 1 及び 15 日目に投与され、

(c) オキサリプラチンが、サイクル 1～4 の 1 及び 15 日目に投与される。

【0020】

いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は皮下投与される。いくつかの実施形態では、ゲムシタピンは静脈内投与される。いくつかの実施形態では、オキサリプラチンは静脈内投与される。

【0021】

いくつかの実施形態では、二重特異性抗体、ゲムシタピン及びオキサリプラチンは、連続的に投与される。例えば、同じ日に投与される場合、ゲムシタピンが最初に投与され、オキサリプラチンが 2 番目に投与され、二重特異性抗体が最後に投与される。いくつかの実施形態では、同じ日に投与される場合、オキサリプラチンが最初に投与され、ゲムシタピンが 2 番目に投与され、二重特異性抗体が最後に投与される。

【0022】

いくつかの実施形態では、DLBCL はダブルヒット又はトリプルヒット DLBCL である。いくつかの実施形態では、DLBCL は濾胞性リンパ腫グレード 3 B である。いくつかの実施形態では、対象は、少なくとも 1 回の事前治療後に再燃性したことがある。いくつかの実施形態では、対象は、少なくとも 1 つの事前治療に対して難治性である対象である。更なる実施形態では、対象は以前の自家 HSCT に失敗したことがある。なお更なる実施形態では、対象は、年齢、パフォーマンスステータス、併存疾患、及び／又は以前の治療に対する不十分な応答のために自家 HSCT に不適格である。

【0023】

いくつかの実施形態では、対象は、サイトカイン放出症候群 (CRS) の予防法で治療される。いくつかの実施形態では、予防法は、例えば、二重特異性抗体と同日にコルチコステロイド (例えば、経口用量を含む、例えば 100 mg 又はそれと等価な用量のプレドニゾン) を投与することを含む。いくつかの実施形態では、コルチコステロイドは、二重特異性抗体を投与した後の 2 日目、3 日目及び 4 日目に更に投与される。

【0024】

いくつかの実施形態では、対象には、注射に対する反応を低下させるために、抗ヒスタミン薬 (例えば、ジフェンヒドラミン、静脈内又は経口、例えば、50 mg それと等価な用量) 及び／又は解熱薬 (例えば、560～1000 mg の用量のアセトアミノフェン) 等の前投薬が投与される。いくつかの実施形態では、前投薬は、二重特異性抗体と同じ日に投与される。

【0025】

いくつかの実施形態では、予防法及び前投薬はサイクル 1 の間に投与される。いくつかの実施形態では、予防法は、対象がサイクル 1 での二重特異性抗体の最後の投与後にグレード 1 を超える CRS を経験するとき、サイクル 2 の間に投与される。いくつかの実施形態では、予防法は、前のサイクルの二重特異性抗体の最後の投与において対象がグレード 1 を超える CRS を経験するとき、後続のサイクルにおいて継続される。更なる実施形態では、前投薬はサイクル 2 の間に投与される。なお更なる実施形態では、前投薬は後続のサイクル中に投与される。

【0026】

いくつかの実施形態では、対象がグレード 1 の CRS を発症する場合、対象は抗生物質を投与される。いくつかの実施形態では、対象がグレード 2 又はグレード 3 の CRS を発症する場合、対象には昇圧剤が投与される。いくつかの実施形態では、対象がグレード 4 の CRS を発症する場合、対象は少なくとも 2 つの昇圧剤を投与される。

【0027】

いくつかの実施形態では、対象がグレード 2、グレード 3 又はグレード 4 の CRS を発症する場合、対象にトシリズマブが投与される。いくつかの実施形態では、対象にはステ

10

20

30

40

50

ロイド（例えば、デキサメタゾン又はメチルプレドニゾロン）が更に投与される。いくつかの実施形態では、対象がトシリズマブに対して難治性である場合、トシリズマブは抗IL-6抗体（例えば、シルツキシマブ）又はIL-1Rアンタゴニスト（例えば、アナキンラ）に切り替えられる。

【0028】

いくつかの実施形態では、対象には、腫瘍崩壊症候群（TLS）の予防法が投与される。いくつかの実施形態では、TLSの予防法は、二重特異性抗体の投与前に1つ以上の尿酸還元剤を投与することを含む。いくつかの実施形態では、ラスブリカーゼ及び／又はアロプリノールが尿酸還元剤として投与される。いくつかの実施形態では、対象がTLSの徴候を示す場合、ラスブリカーゼ等の支持療法が使用され得る。

10

【0029】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法で治療される対象は、例えば、Lugano基準又はLYRICによって定義されるような完全奏効、部分奏効、又は安定疾患を達成する。

【0030】

いくつかの実施形態では、二重特異性抗体の第1の抗原結合領域は、それぞれ配列番号1、2及び3に示されるアミノ酸配列を含むVHCDR1、VHCDR2及びVHCDR3と、それぞれ配列番号4、配列GTN及び配列番号5に示されるアミノ酸配列を含むVLCDDR1、VLCDDR2及びVLCDDR3とを含み、第2の抗原結合領域は、それぞれ配列番号8、9及び10に示されるアミノ酸配列を含むVHCDR1、VHCDR2及びVHCDR3と、それぞれ配列番号11、配列DAS及び配列番号12に示されるアミノ酸配列を含むVLCDDR1、VLCDDR2及びVLCDDR3とを含む。

20

【0031】

いくつかの実施形態では、二重特異性抗体の第1の抗原結合領域は、配列番号6のアミノ酸配列を含むVH領域と配列番号7のアミノ酸配列を含むVL領域とを含み、第2の抗原結合領域は、配列番号13のアミノ酸配列を含むVH領域と配列番号14のアミノ酸配列を含むVL領域とを含む。

【0032】

いくつかの実施形態では、二重特異性抗体の第1の結合アームは、ヒト化抗体、好ましくは完全長IgG1、λ（ラムダ）抗体（例えば、配列番号22）に由来する。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体の第2の結合アームはヒト抗体に由来し、好ましくは完全長IgG1、κ（カッパ）抗体（例えば、配列番号23）に由来する。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、ヒトIgG1定常領域を有する完全長抗体である。

30

【0033】

いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、不活性Fc領域、例えば、配列番号15のヒトIgG1重鎖定常領域のL234、L235及びD265位に対応する位置のアミノ酸がそれぞれF、E及びAであるFc領域を含む。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、二重特異性抗体の形成を促進する置換を含み、例えば、第1の重鎖において、配列番号15のヒトIgG1重鎖定常領域のF405に対応する位置のアミノ酸はLであり、第2の重鎖において、配列番号15のヒトIgG1重鎖定常領域のK409に対応する位置のアミノ酸はRであり、又はその逆である。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、不活性Fc領域（例えば、L234、L235及びD265における置換（例えば、L234F、L235E、及びD265A））及び二重特異性抗体形成を促進する置換（例えば、F405L及びK409R）の両方を有する。更なる実施形態では、二重特異性抗体は、配列番号19及び20のアミノ酸配列を含む重鎖定常領域を含む。

40

【0034】

いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、それぞれ配列番号24及び25に示されるアミノ酸配列を含む（又はそれらからなる）第1の重鎖及び第1の軽鎖と、それぞれ配列番号26及び27に示されるアミノ酸配列を含む（又はそれらからなる）第2の重鎖及び第2の軽鎖とを含む。いくつかの実施形態では、上記二重特異性抗体は、エプコリタマ

50

ブ又はそのバイオシミラーである。

【図面の簡単な説明】

【0035】

【図1】全体的な臨床試験設計の概略図である。

【図2】用量漸増設計の概略図である。

【図3A】ゲムシタビン（Gem）、オキサリプラチン（Ox）、若しくは組み合わせ、又はエブコリタマブ単独の存在下でのエブコリタマブ（Epc）誘導性T細胞活性化を示す。T細胞を、エブコリタマブ単独、又はエブコリタマブ及びゲムシタビン、オキサリプラチン若しくは組み合わせの存在下で、Raji細胞（左パネル）又はSU-DHL-4細胞（右パネル）と共にインキュベートした。示されるデータは、活性化CD8+T細胞のパーセンテージである（CD69）。データは、試験した4名のドナーのうち1名の代表的なドナーからの重複の平均±SDとして提示する。

10

【図3B】ゲムシタビン（Gem）、オキサリプラチン（Ox）、若しくは組み合わせ、又はエブコリタマブ単独の存在下でのエブコリタマブ（Epc）誘導性T細胞活性化を示す。T細胞を、エブコリタマブ単独、又はエブコリタマブ及びゲムシタビン、オキサリプラチン若しくは組み合わせの存在下で、Raji細胞（左パネル）又はSU-DHL-4細胞（右パネル）と共にインキュベートした。示されるデータは、活性化CD8+T細胞のパーセンテージである（CD25）。データは、試験した4名のドナーのうち1名の代表的なドナーからの重複の平均±SDとして提示する。

【図3C】ゲムシタビン（Gem）、オキサリプラチン（Ox）、若しくは組み合わせ、又はエブコリタマブ単独の存在下でのエブコリタマブ（Epc）誘導性T細胞活性化を示す。T細胞を、エブコリタマブ単独、又はエブコリタマブ及びゲムシタビン、オキサリプラチン若しくは組み合わせの存在下で、Raji細胞（左パネル）又はSU-DHL-4細胞（右パネル）と共にインキュベートした。示されるデータは、活性化CD8+T細胞のパーセンテージである（PD-1）。データは、試験した4名のドナーのうち1名の代表的なドナーからの重複の平均±SDとして提示する。

20

【図3D】ゲムシタビン（Gem）、オキサリプラチン（Ox）、若しくは組み合わせ、又はエブコリタマブ単独の存在下でのエブコリタマブ（Epc）誘導性T細胞活性化を示す。T細胞を、エブコリタマブ単独、又はエブコリタマブ及びゲムシタビン、オキサリプラチン若しくは組み合わせの存在下で、Raji細胞（左パネル）又はSU-DHL-4細胞（右パネル）と共にインキュベートした。示されるデータは、活性化CD8+T細胞のパーセンテージである（LAMP-1）。データは、試験した4名のドナーのうち1名の代表的なドナーからの重複の平均±SDとして提示する。

30

【図4】ゲムシタビン（Gem）、オキサリプラチン（Ox）若しくは組み合わせ、又はエブコリタマブ単独の存在下でのエブコリタマブ（Epc）誘導性T細胞媒介性細胞傷害を示す。T細胞を、エブコリタマブ単独、又はエブコリタマブ及びゲムシタビン、オキサリプラチン若しくは組み合わせの存在下で、Raji細胞（左パネル）又はSU-DHL-4細胞（右パネル）と共にインキュベートした。示されるデータは、T細胞媒介性細胞傷害性のパーセンテージである。データは、試験した4名のドナーのうち1名の代表的なドナーからの重複の平均±SDとして提示する。

40

【発明を実施するための形態】

【0036】

本明細書で使用される場合、「免疫グロブリン」という用語は、2対のポリペプチド鎖、1対の軽（L）低分子量鎖及び1対の重（H）鎖からなる構造的に関連する糖タンパク質のクラスを指し、4つ全てがジスルフィド結合によって相互接続されている。免疫グロブリンの構造は十分に特徴付けられている（例えば、Fundamental Immunology Ch. 7（Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N. Y.（1989）を参照）。簡潔には、各重鎖は、典型的には、重鎖可変領域（本明細書ではVH又はV_Hと略す）及び重鎖定常領域（本明細書ではCH又はC_Hと略す）からなる。重鎖定常領域は、典型的には、3つのドメイン、CH1、CH2、及びC

50

H3から構成される。ヒンジ領域は、重鎖のCH1ドメインとCH2ドメインとの間の領域であり、非常に柔軟である。ヒンジ領域内のジスルフィド結合は、IgG分子内の2つの重鎖間の相互作用の一部である。各軽鎖は、典型的には、軽鎖可変領域（本明細書ではVL又はV_Lと略す）及び軽鎖定常領域（本明細書ではCL又はC_Lと略す）から構成される。軽鎖定常領域は、典型的には、1つのドメインCLで構成される。VH及びVL領域は、フレームワーク領域（FR）と呼ばれるより保存された領域が散在する、相補性決定領域（CDR）とも呼ばれる超可変領域（又は構造的に定義されたループの配列及び／又は形態で超可変であり得る超可変領域）に更に細分することができる。各VH及びVLは、典型的には、アミノ末端からカルボキシ末端に向かって以下の順序で配置された3つのCDR及び4つのFRで構成される：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4（Chothia and Lesk J Mol Biol 1987；196：90117を参照）。特に明記しない限り、又は文脈と矛盾しない限り、本明細書のCDR配列は、IMGT規則（Brochet X., Nucl Acids Res 2008；36：W503-508；Lefranc MP., Nucl Acids Res 1999；27：209-12；www.imgt.org／）に従って同定される。特に明記しない限り、又は文脈と矛盾しない限り、定常領域内のアミノ酸位置への言及は、EUN numbering（Edelman et al., PNAS. 1969；63：78-85；Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition. 1991 NIH Publication No. 91-3242）に従う。例えば、配列番号15は、IgG1重鎖定常領域の、EUN numberingで118～447位のアミノ酸を示す。

10

20

30

40

50

【0037】

本明細書で使用される場合、「位置...に対応するアミノ酸」という用語は、ヒトIgG1重鎖のアミノ酸位置の番号を指す。他の免疫グロブリン中の対応するアミノ酸位置は、ヒトIgG1とのアラインメントによって見出され得る。したがって、別の配列中のアミノ酸又はセグメント「に対応する」1つの配列中のアミノ酸又はセグメントは、典型的にはデフォルト設定で、ALIGN、ClustalW又は同様の標準的な配列アラインメントプログラムを使用して他のアミノ酸又はセグメントとアライメントするものであり、ヒトIgG1重鎖に対して少なくとも50%、少なくとも80%、少なくとも90%、又は少なくとも95%の同一性を有する。配列中の配列又はセグメントを整列させ、それによって本発明によるアミノ酸位置に対する配列中の対応する位置を決定することは、当業者の能力の範囲内である。

【0038】

本発明に関連して本明細書で使用される場合、「抗体」（Ab）という用語は、典型的な生理学的条件下で、少なくとも約30分、少なくとも約45分、少なくとも約1時間、少なくとも約2時間、少なくとも約4時間、少なくとも約8時間、少なくとも約12時間、約24時間以上、約48時間以上、約3、4、5、6、7日間以上等、又は任意の他の関連する機能的に定義された期間（例えば、抗原への抗体結合に関連する生理学的応答を誘導、促進、増強及び／又は調節するのに十分な時間、及び／又は抗体がエフェクター活性を動員するのに十分な時間）の半減期で抗原に特異的に結合する能力を有する免疫グロブリン分子を指す。免疫グロブリン分子の重鎖及び軽鎖の可変領域は、抗原と相互作用する結合ドメインを含む。抗体という用語は、特に明記しない限り、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体（mAb）、抗体様ポリペプチド、キメラ抗体及びヒト化抗体も包含する。

【0039】

本明細書で使用される場合、「抗体フラグメント」又は「抗原結合フラグメント」という用語は、抗原に特異的に結合する能力を保持し、酵素切断、ペプチド合成、及び組換え技術等の任意の公知の技術によって生成することができる免疫グロブリン分子のフラグメントを指す。抗体フラグメントの例としては、（i）Fab'若しくはFabフラグメン

ト、VL、VH、CL及びCH1ドメインからなる一価フラグメント、又は国際公開第2007059782号(Genmab)に記載されている一価抗体；(ii) Fabフラグメント、ヒンジ領域でジスルフィド架橋によって連結された2つのFabフラグメントを含む二価フラグメント；(iii) VHドメイン及びCH1ドメインから本質的になるFdフラグメント；(iv) 抗体の単一アームのVLドメイン及びVHドメインから本質的になるFvフラグメント、(v) VHドメインから本質的になり、ドメイン抗体(Holt et al; Trends Biotechnol 2003; 21: 484-90)とも呼ばれるdAbフラグメント(Ward et al., Nature 1989; 341: 544-6)；(vi) Camelid又はナノボディ(Rivet et al; Expert Opin Biol Ther 2005; 5: 111-24)及び(vii) 単離された相補性決定領域(CDR)が挙げられる。さらに、Fvフラグメントの2つのドメイン、VL及びVHは別個の遺伝子によってコードされるが、それらは、組換え法を使用して、VL及びVH領域が対合して一価分子を形成する単一のタンパク質鎖としてそれらを作製することを可能にする合成リンカーによって連結され得る(一本鎖抗体又は一本鎖Fv(scFv)として公知であり、例えばBird et al., Science 1988; 242: 423-6 and Huston et al., PNAS 1988; 85: 587-93を参照)。そのような一本鎖抗体は、特に明記されない限り、又は文脈によって明確に示されない限り、抗体フラグメントという用語に包含される。

10

20

【0040】

本明細書で使用される場合、「抗体結合領域」又は「抗原結合領域」という用語は、抗原と相互作用し、VH領域とVL領域の両方を含む領域を指す。抗体という用語は、本明細書で使用される場合、単一特異性抗体だけでなく、複数、例えば2つ以上、例えば3つ以上の異なる抗原結合領域を含む多重特異性抗体も指す。抗原結合領域という用語は、特に明記しない限り、又は文脈と明らかに矛盾しない限り、抗原結合フラグメントであり、すなわち抗原に特異的に結合する能力を保持する抗体のフラグメントを含む。

【0041】

本明細書で使用される場合、「アイソタイプ」という用語は、重鎖定常領域遺伝子によってコードされる免疫グロブリンクラス(例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgD、IgA、IgE又はIgM)のことを指す。特定のアイソタイプ、例えばIgG1が言及される場合、この用語は、特定のアイソタイプ配列、例えば特定のIgG1配列に限定されないが、抗体が他のアイソタイプよりもそのアイソタイプ、例えばIgG1に配列に近いことを示すために使用される。したがって、例えば、IgG1抗体は、定常領域の変異を含み得る天然に存在するIgG1抗体の配列変異体であり得る。

30

【0042】

本明細書で使用される場合、「二重特異性抗体」又は「bs」又は「bsAb」という用語は、異なる抗体配列によって定義される2つの異なる抗原結合領域を有する抗体を指す。二重特異性抗体は、任意の形式のものであり得る。

【0043】

本明細書で使用される場合、「半分子」、「Fabアーム」、及び「アーム」という用語は、1つの重鎖-軽鎖対を指す。

40

【0044】

二重特異性抗体が、第1の親抗体「に由来する」半分子抗体及び第2の親抗体「に由来する」半分子抗体を含むと記載される場合、「に由来する」という用語は、任意の公知の方法によって、当該第1及び第2の親抗体のそれぞれからの当該半分子を、得られた二重特異性抗体に組換えることによって、二重特異性抗体が生成されたことを示す。これに関連して、「組換え(recombining)」は、どのような特定の組換え方法によっても限定されることが意図されず、したがって、例えば、半分子交換(「制御されたFabアーム交換」としても知られる)による組換え、同様にまた、核酸レベルでの、及び/又は同じ細胞における2つの半分子の共発現による組換えを含めて、本明細書に記載され

50

る二重特異性抗体を作製するための方法の全てが含まれる。

【0045】

抗体に関連して本明細書で使用される場合、「完全長」という用語は、抗体がフラグメントではないが、天然のそのアイソタイプに通見られる特定のアイソタイプのドメイン、例えばIgG1抗体のVH、CH1、CH2、CH3、ヒンジ、VL及びCLドメインの全てを含むことを示す。全長抗体を操作することができる。「完全長」抗体の例は、エプコリタマブである。

【0046】

本明細書で使用される場合、「Fc領域」という用語は、免疫グロブリンの2つの重鎖のFc配列からなる抗体領域を指し、当該Fc配列は、少なくともヒンジ領域、CH2ドメイン、及びCH3ドメインを含む。

10

【0047】

本明細書で使用される場合、「第1のCH3領域と第2のCH3領域との間のヘテロ二量体相互作用」という用語は、第1のCH3／第2のCH3ヘテロ二量体タンパク質における第1のCH3領域と第2のCH3領域との間の相互作用を指す。

【0048】

本明細書で使用される場合、「第1及び第2のCH3領域のホモ二量体相互作用」という用語は、第1のCH3／第1のCH3ホモ二量体タンパク質中の第1のCH3領域と別の第1のCH3領域との間の相互作用、及び第2のCH3／第2のCH3ホモ二量体タンパク質における第2のCH3領域と別の第2のCH3領域との間の相互作用を指す。

20

【0049】

本明細書で使用される場合、「単離抗体」という用語は、異なる抗原特異性を有する他の抗体を実質的に含まない抗体を指す。好ましい実施形態では、CD20及びCD3に特異的に結合する単離された二重特異性抗体は更に、CD20又はCD3に特異的に結合する単一特異性抗体を実質的に含まない。

【0050】

本明細書で使用される場合、「CD3」という用語は、T細胞共受容体タンパク質複合体の一部であり、4つの異なる鎖で構成されるヒト分化抗原群3タンパク質を指す。CD3は他の種にも見られるため、「CD3」という用語は、文脈と矛盾しない限り、ヒトCD3に限定されない。哺乳動物では、複合体は、CD3γ（ガンマ）鎖（ヒトCD3γ鎖 UniProtKB/Swiss-Prot No P09693、又はカニクイザルCD3γ UniProtKB/Swiss-Prot No Q95LI7）、CD3δ（デルタ）鎖（ヒトCD3δ UniProtKB/Swiss-Prot No P04234、又はカニクイザルCD3δ UniProtKB/Swiss-Prot No Q95LI8）、2つのCD3ε（イプシロン）鎖（ヒトCD3ε UniProtKB/Swiss-Prot No P07766、配列番号28）；カニクイザルCD3ε UniProtKB/Swiss-Prot No Q95LI5；又はアカゲザルCD3ε UniProtKB/Swiss-Prot No G7NCB9）、及びCD3ζ鎖（ゼータ）鎖（ヒトCD3ζ UniProtKB/Swiss-Prot No P20963、カニクイザルCD3ζ UniProtKB/Swiss-Prot No Q09TK0）を含む。これらの鎖は、T細胞受容体（TCR）として知られる分子と会合し、Tリンパ球において活性化シグナルを生成する。TCR及びCD3分子は共にTCR複合体を含む。

30

40

【0051】

本明細書で使用される場合、「CD3抗体」又は「抗CD3抗体」という用語は、抗原CD3、特にヒトCD3ε（イプシロン）に特異的に結合する抗体を指す。

【0052】

「ヒトCD20」又は「CD20」という用語は、ヒトCD20（UniProtKB/Swiss-Prot No P11836、配列番号29）を指し、腫瘍細胞を含む細胞によって天然に発現される、又はCD20遺伝子若しくはcDNAでトランスフェク

50

トされた細胞上で発現されるCD20の任意の変異体、アイソフォーム、及び種ホモログを含む。種ホモログには、アカゲザルCD20（アカゲザル（macaca mulatta）；UniProtKB/Swiss-Prot No H9YXP 1）及びカニクイザルCD20（カニクイザル；UniProtKB No G7PQ03）が含まれる。

【0053】

本明細書で使用される場合、「CD20抗体」又は「抗CD20抗体」という用語は、抗原CD20、特にヒトCD20に特異的に結合する抗体を指す。

【0054】

本明細書で使用される場合、「CD3xCD20抗体」、「抗CD3xCD20抗体」、「CD20xCD3抗体」又は「抗CD20xCD3抗体」という用語は、2つの異なる抗原結合領域を含む二重特異性抗体を指し、その1つは抗原CD20に特異的に結合し、その1つはCD3に特異的に結合する。

【0055】

本明細書で使用される場合、「DuoBody-CD3xCD20」という用語は、それぞれ配列番号24及び配列番号25で定義される第1の重鎖及び軽鎖対を含み、配列番号26及び配列番号27で定義される第2の重鎖及び軽鎖対を含むIgG1二重特異性CD3xCD20抗体を指す。第1の重鎖及び軽鎖の対は、ヒトCD3ε（イプシロン）に結合する領域を含み、第2の重鎖及び軽鎖の対は、ヒトCD20に結合する領域を含む。

【0056】

第1の結合領域は、配列番号6及び7によって定義されるVH及びVL配列を含み、第2の結合領域は、配列番号13及び14によって定義されるVH及びVL配列を含む。この二重特異性抗体は、国際公開第2016/110576号に記載されているように調製することができる。

【0057】

本明細書で同様に提供される実施例の抗体の重鎖、軽鎖、VL領域、VH領域、又は1つ以上のCDRの機能的変異体を含む抗体。抗体との関連で使用される重鎖、軽鎖、VL、VH、又はCDRの機能的変異体は、依然として、抗体が、CD20及び／又はCD3の特定のエピトープに対する親和性及び／又は特異性／選択性、Fc不活性、並びに半減期、Tmax、Cmax等のPKパラメータを含む、「参照」及び／又は「親」抗体の機能的特徴の少なくともかなりの割合（少なくとも約90%、95%以上）を保持することを可能にする。そのような機能的変異体は、典型的には、親抗体と有意な配列同一性を保持し、及び／又は実質的に同様の長さの重鎖及び軽鎖を有する。2つの配列間の同一性パーセントは、2つの配列の最適なアラインメントのために導入する必要があるギャップの数及び各ギャップの長さを考慮した、配列によって共有される同一の位置の数（すなわち、相同性% = 同一位置の数 / 位置の総数 × 100）の関数である。2つのヌクレオチド又はアミノ酸配列間の同一性パーセントは、例えば、E. Meyers and W. Miller, Comput. Appl. Biosci 4, 11-17 (1988) のアルゴリズムを使用して決定され得、PAM120重量残基表、ギャップ長ペナルティ12及びギャップペナルティ4を使用して、ALIGNプログラム（バージョン2.0）に組み込まれた。さらに、2つのアミノ酸配列間の同一性パーセントは、Needleman and Wunsch, J Mol Biol 1970; 48: 444-453のアルゴリズムを用いて決定され得る。例示的な変異体には、主に保存的置換によって親抗体配列の重鎖及び／又は軽鎖、VH及び／又はVL、及び／又はCDR領域とは異なるものが含まれ、例えば、変異体における置換のうちの10個、例えば9個、8個、7個、6個、5個、4個、3個、2個又は1個は、保存的アミノ酸残基置換であり得る。

【0058】

保存的置換は、以下の表に反映されるアミノ酸のクラス内の置換によって定義され得る。

10

20

30

40

50

【表 1】

表 1:保存的置換のためのアミノ酸残基クラス

酸性残基	Asp(D)及び Glu(E)
塩基性残基	Lys(K)、Arg(R)及び His(H)
親水性の非荷電残基	Ser(S)、Thr(T)、Asn(N)、及び Gln(Q)
脂肪族非荷電残基	Gly(G)、Ala(A)、Val(V)、Leu(L)、及び Ile(I)
非極性非荷電残基	Cys(C)、Met(M)及び Pro(P)
芳香族残基	Phe(F)、Tyr(Y)、及び Trp(W)

10

【0059】

別段の指示がない限り、以下の命名法が突然変異を記載するために使用される：i) 所与の位置におけるアミノ酸の置換は、例えば、K 409 Rと書かれ、これは、アルギニンによる位置 409 におけるリジンの置換を意味し、ii) 具体的な変異体については、任意のアミノ酸残基を示すためのコード X a a 及び X を含む、具体的な 3 文字又は 1 文字コードが使用される。したがって、409 位のアルギニンによるリジンの置換は：K 409 R と命名され、409 位の任意のアミノ酸残基によるリジンの置換は K 409 X と命名される。位置 409 におけるリジンの欠失の場合、それは K 409 * によって示される。

【0060】

本明細書で使用される場合、「ヒト化抗体」という用語は、ヒト抗体定常ドメインと、ヒト可変ドメインに対して高レベルの配列相同性を含むように修飾された非ヒト可変ドメインとを含む、遺伝子操作された非ヒト抗体を指す。これは、共に抗原結合部位を形成する 6 つの非ヒト抗体 CDR を、相同ヒトアクセプターフレームワーク領域 (FR) にグラフトすることによって達成することができる (国際公開第 92 / 22653 号及び欧州特許第 0629240 号を参照)。親抗体の結合親和性及び結合特異性を完全に再構成するために、親抗体 (すなわち、非ヒト抗体) からヒトフレームワーク領域へのフレームワーク残基の置換 (復帰突然変異) が必要とされ得る。構造相同性モデリングは、抗体の結合特性に重要なフレームワーク領域内のアミノ酸残基を同定するのに役立ち得る。したがって、ヒト化抗体は、非ヒト CDR 配列、主に、非ヒトアミノ酸配列に対する 1 つ以上のアミノ酸復帰変異を含んでもよいヒトフレームワーク領域、及び完全ヒト定常領域を含む。

20

30

【0061】

DuoBody-CD3xCD20 において本明細書で使用される CD3 アームの VH 及び VL は、ヒト化抗原結合領域を表す。必ずしも復帰突然変異ではない更なるアミノ酸修飾を適用して、親和性及び生化学的特性等の好ましい特徴を有するヒト化抗体を得てもよい。

【0062】

本明細書で使用される場合、「ヒト抗体」という用語は、ヒト生殖細胞系免疫グロブリン配列に由来する可変領域及び定常領域を有する抗体を指す。ヒト抗体は、ヒト生殖細胞系免疫グロブリン配列によってコードされないアミノ酸残基 (例えば、in vitro でのランダム若しくは部位特異的突然変異誘発又は in vivo での体細胞突然変異によって導入された突然変異) を含み得る。しかしながら、「ヒト抗体」という用語は、本明細書で使用される場合、マウス等の別の哺乳動物種の生殖細胞系列に由来する CDR 配列がヒトフレームワーク配列にグラフトされている抗体を含むことを意図しない。DuoBody-CD3xCD20 で使用される CD20 アームの VH 及び VL は、ヒト抗原結合領域を表す。本発明のヒトモノクローナル抗体は、従来のモノクローナル抗体方法論、例えば Kohler and Milstein, Nature 256:495 (1975) の標準的な体細胞ハイブリダイゼーション技術を含む様々な技術によって産生され得る。体細胞ハイブリダイゼーション手順が原則として好ましいが、モノクローナル抗体を産生するための他の技術、例えば、Bリンパ球のウイルス若しくは発癌性形質転換又は

40

50

ヒト抗体遺伝子のライブラリーを使用するファージディスプレイ技術を使用することができる。ヒトモノクローナル抗体を分泌するハイブリドーマを調製するための適切な動物系は、マウス系である。マウスにおけるハイブリドーマ産生は、非常によく確立された手順である。融合のために免疫化脾細胞を単離するための免疫化プロトコル及び技術は、当技術分野で公知である。融合パートナー（例えば、マウス骨髄腫細胞）及び融合手順も公知である。したがって、ヒトモノクローナル抗体は、例えば、マウス系又はラット系ではなくヒト免疫系の一部を保有するトランスジェニック又はトランスクロモソーマルマウス又はラットを用いて作製することができる。したがって、一実施形態では、ヒト抗体は、動物免疫グロブリン配列の代わりにヒト生殖細胞系免疫グロブリン配列を有するトランスジェニック動物（例えば、マウス又はラット）から得られる。そのような実施形態では、抗体は、動物に導入されたヒト生殖細胞系免疫グロブリン配列に由来するが、最終抗体配列は、内因性動物抗体機構（例えば、Mendez et al., Nat Genet 1997; 15:146-56を参照）による体細胞高頻度変異及び親和性成熟によって当該ヒト生殖細胞系免疫グロブリン配列が更に修飾された結果である。Duobody-CD3xCD20で使用されるCD20アームのVH及びVL領域は、ヒト抗原結合領域を表す。

10

【0063】

本明細書で使用される場合、「バイオシミラー」（例えば、承認された参照製品／生物学的薬物）という用語は、（a）臨床的に不活性な成分のわずかな違いにもかかわらず、生物学的製品が参照製品と非常に類似していることを示す分析研究；（b）動物研究（毒性の評価を含む）；及び／又は（c）参照製品が承認され、使用が意図され、承認が求められている1つ以上の適切な使用条件における安全性、純度及び効力（例えば、生物学的産物と参照製品との間に、産物の安全性、純度及び効力の点で臨床的に意味のある違いがないこと）を実証するのに十分な1つ以上の臨床試験（免疫原性、及び薬物動態又は薬力学の評価を含む）からのデータに基づいて、参照製品と類似している生物学的産物を指す。いくつかの実施形態では、バイオシミラー生物学的製品及び参照製品は、提案された標識化において処方され、推奨され、又は示唆される（1又は複数の）使用条件について同じ（1又は複数の）作用機序を利用するが、（1又は複数の）作用機序が参照製品について知られている程度にすぎない。いくつかの実施形態では、生物学的製品について提案される標識化において規定され、推奨され、又は示唆された条件又は使用条件は、参照製品について以前に承認されている。いくつかの実施形態では、生物学的製品の投与経路、剤形及び／又は強度は、参照製品のものと同じである。バイオシミラーは、例えば、市販の抗体と同じ一次アミノ酸配列を有する現在知られている抗体であり得るが、異なる細胞型で、又は異なる産生、精製若しくは製剤化方法によって作製され得る。

20

30

【0064】

本明細書で使用される場合、「還元条件」又は「還元環境」という用語は、基質、ここでは抗体のヒンジ領域内のシステイン残基が酸化されるよりも還元される可能性が高い状態又は環境を指す。

【0065】

本明細書で使用される場合、「組換え宿主細胞」（又は単に「宿主細胞」）という用語は、発現ベクター、例えば本明細書に記載の抗体をコードする発現ベクターが導入された細胞を指すことを意図している。組換え宿主細胞としては、例えば、トランスフェクターマ、例えばCHO、CHO-S、HEK、HEK293、HEK-293F、Exp1293F、PER.C6又はNS0細胞、及びリンパ球性細胞が挙げられる。

40

【0066】

本明細書で使用される場合、「びまん性大細胞型B細胞リンパ腫」又は「DLBCL」という用語は、びまん性増殖パターン及び高中間増殖指数を有する胚中心Bリンパ球の新生物を指す。DLBCLは、全てのリンパ腫の約30%に相当する。DLBCLのサブタイプは、異なる見通し（予後）及び治療に対する応答を有するようである。DLBCLは、任意の年齢層に影響を及ぼし得るが、主に高齢者に発生する（平均年齢は60代半ばで

50

ある)。「ダブルヒット」及び「トリプルヒット」DLBCLは、WHO 2016分類(参照により本明細書に組み込まれる、Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised ed. 4th). Lyon, France: IARC Press (2017))による、MYCと、BCL2及び／又はBCL6の転座を有する高悪性度B細胞リンパ腫(HGBCL)のカテゴリに属する、MYCと、BCL2及び／又はBCL6の転座を有するDLBCLを指す。濾胞性リンパ腫グレード3Bもまた、DLBCLと同等であると思なされることが多く、したがって、そのように治療される。

【0067】

本明細書で使用される場合、「再燃性DLBCL」という用語は、抗新生物療法による事前の治療に対して部分奏効(PR)又は完全奏効(CR)を達成した後に進行したDLBCLを指す。

【0068】

本明細書で使用される場合、「難治性DLBCL」という用語は、少なくとも1つの従前の抗新生物療法で治療されたが、その療法に対して少なくとも部分奏効を達成することができなかったDLBCLを指す。

【0069】

本明細書で使用される場合、「R/R DLBCL」という用語は、特に明記しない限り、再燃性及び／又は難治性DLBCLを指すことを意図する。

【0070】

本明細書で使用される場合、「GemOx」という用語は、ゲムシタビンとオキサリプラチンの組み合わせを指す。

【0071】

「ゲムシタビン」は、代謝拮抗剤として公知の化学療法薬の一般的な群に属する抗腫瘍活性を有するヌクレオシド類縁体である。ゲムシタビンは、チミジル酸シンターゼを阻害することによってDNA合成を妨げ、細胞死をもたらす。ゲムシタビンは、例えば、そのIUPAC名：4-アミノ-1-[3,3-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-1,2-ジヒドロピリミジン-2-オンによって、又はシチジン、2'-デオキシ-2',2'-ジフルオロと呼ばれることがあり、化学式 $C_9H_{11}F_2N_3O_4$ 及びCAS番号95058-81-4を有する。いくつかの実施形態では、ゲムシタビンはゲムシタビン塩酸塩(CAS番号122111-03-9)である。ゲムシタビンは、例えば、とりわけ、GEMZAR(登録商標)及びINFUGEM(登録商標)の商品名で市販されている。「ゲムシタビン」という用語はまた、ゲムシタビンの先発バージョン及び後発バージョン(ジェネリック等価物)、並びに薬学的に許容され得る塩、異性体、ラセミ体、溶媒和物、複合体及び水和物、それらの無水物形態、並びにそれらの任意の多形若しくは非晶質形態、又はそれらの組み合わせを包含することが意図される。

【0072】

「オキサリプラチン」は、DNAの複製及び転写を効果的に阻害し、細胞周期非特異的である細胞傷害性をもたらすDNA架橋剤として作用する白金ベースの薬物を指す。オキサリプラチンは、例えば、[SP-4-2-(1R-トランス)]-(1,2-シクロヘキサジアミン-N,N') [エタンジオアタ(2-)-O,O']白金; [(1R,2R)-シクロヘキサン-1,2-ジアミン] (エタンジオアト-O,O')白金(II)と呼ばれる場合がある。オキサリプラチンは、化学式 $C_8H_{14}N_2O_4Pt$ (CAS番号61825-94-3)を有し、例えば、とりわけ、Eloxatin(登録商標)及びOxaliplatin Novaplus(登録商標)の商品名で市販されている。「オキサリプラチン」という用語はまた、オキサリプラチンの先発バージョン及び後発バージョン(ジェネリック等価物)、並びにオキサリプラチンの薬学的に許容され得る塩、異性体、ラセミ体、溶媒和物、複合体及び水和物、それらの無水物形態、並びにそれらの

10

20

30

40

50

任意の多形若しくは非晶質形態、又はそれらの組み合わせを包含することが意図される。

【0073】

本明細書で使用される場合、「自家幹細胞移植」又は「A S C T」という用語は、個体から採取され、その個体に戻される幹細胞を指す。

【0074】

「治療」という用語は、D L B C L等の症状又は病状を緩和、改善、停止又は根絶（治療）する目的での有効量の本明細書に記載の治療活性抗体の投与を指す。治療は、例えば、L u g a n o基準及び／又はL Y R I Cによって定義されるように、完全奏効（C R）、部分奏効（P R）又は安定疾患（S D）をもたらし得る。治療は、例えば、疾患進行又は許容できない毒性まで継続され得る。

10

【0075】

本明細書で使用される場合、「投与する」又は「投与」という用語は、当業者に公知の様々な方法及び送達系のいずれかを使用した、治療薬を含む組成物（又は製剤）の対象への物理的導入を指す。本明細書に記載される抗体に対する好ましい投与経路には、例えば注射又は注入による静脈内、腹腔内、筋肉内、皮下、脊髄又は他の非経口投与経路が含まれる。「非経口投与」という語句は、本明細書で使用される場合、通常は注射による経腸及び局所投与以外の投与様式を意味し、静脈内、腹腔内、筋肉内、動脈内、髄腔内、リンパ内、病巣内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、経気管、皮下、表皮下、関節内、嚢下、くも膜下、脊髄内、硬膜外及び胸骨内の注射及び注入、並びにi n v i v o電気穿孔を含むが、これらに限定されない。あるいは、本明細書に記載の治療薬は、非経口経路、例えば局所、表皮又は粘膜投与経路、例えば鼻腔内、経口、膈内、直腸、舌下又は局所的に投与することができる。投与は、例えば、1回、複数回、及び／又は1つ以上の長期間にわたって行うこともできる。本明細書に記載の方法では、二重特異性抗体（例えば、エプコリタマブ）を皮下投与する。G e m O x、サイトカイン放出症候群予防法、及び／又は腫瘍崩壊症候群（T L S）予防法等の二重特異性抗体と組み合わせて使用される他の薬剤は、静脈内又は経口等の他の経路を介して投与され得る。

20

【0076】

「有効量」又は「治療有効量」という用語は、所望の治療結果を達成するために、必要な投与量及び期間で有効な量を指す。例えば、皮下投与される二重特異性抗体（例えば、エプコリタマブ）について本明細書で定義される投与量（すなわち、24mg又は48mg）は、そのような「有効量」又は「治療有効量」として定義され得る。抗体の治療有効量は、個体の疾患状態、年齢、性別及び体重、並びに個体において所望の応答を誘発する抗体の能力等の因子に応じて変動し得る。治療有効量はまた、抗体又は抗体部分の任意の毒性又は有害作用を治療的に有益な作用が上回る量である。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た患者は、E C O Gパフォーマンスステータスの改善を示す。薬物の治療有効量又は投与量は、「予防有効量」又は「予防有効投与量」を含み、これは、疾患若しくは障害（例えば、サイトカイン放出症候群）を発症するリスクがあるか、又は疾患の再発に罹患するリスクがある対象に単独で又は別の治療薬と組み合わせて投与された場合に、疾患の発症又は再発を阻害する薬物の任意の量である。

30

【0077】

本明細書で使用される場合、腫瘍の「成長を阻害する」という用語は、腫瘍の成長の任意の測定可能な減少、例えば少なくとも約10%、例えば少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約99%、又は100%の腫瘍の成長の阻害を含む。

40

【0078】

本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、ヒト患者、例えばD L B C Lを有するヒト患者を指す。「対象」及び「患者」という用語は、本明細書では互換的に使用される。

【0079】

50

本明細書で使用される場合、「緩衝液」という用語は、薬学的に許容され得る緩衝液を表す。「緩衝液」という用語は、溶液のpH値を例えば許容範囲内に維持する薬剤を包含し、限定するものではないが、酢酸塩、ヒスチジン、TRIS（登録商標）（トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン）、クエン酸塩、コハク酸塩、グリコール酸塩等を含む。

【0080】

一般に、本明細書で使用される場合、「緩衝液」は、約5～約6、好ましくは約5.5のpH範囲に適したpKa及び緩衝能力を有する。

【0081】

本明細書で使用される場合、「疾患進行」又は「PD」は、DLBCLの1つ以上の指数が、治療にもかかわらず疾患が進行していることを示す状況を指す。一実施形態では、疾患進行は、悪性リンパ腫に対するLugano応答基準（「Lugano基準」）及び／又は免疫調節療法に対するリンパ腫応答基準（LYRIC）に基づいて定義される。完全奏効（CR）、部分奏効（PR）、無奏効／安定（NR／SD）及び進行性疾患（PD）の定義を含むLugano基準／分類系に関する詳細は、Cheson et al., J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68（その内容は参照により本明細書に組み込まれる）（特に、Cheson et al., 2014の表3を参照）。LYRICに関する詳細を表8に示す。

【0082】

本明細書で使用される場合、「界面活性剤」は、表面への薬物吸着及び／又は凝集を防ぐために医薬製剤に典型的に使用される化合物である。さらに、界面活性剤は、2つの液体間又は液体と固体との間の表面張力（又は界面張力）を低下させる。例えば、例示的な界面活性剤は、非常に低い濃度（例えば、5% w/v以下、例えば3% w/v以下、例えば1% w/v以下、例えば0.4% w/v以下、例えば0.1% w/v未満、例えば0.04% w/v）で存在する場合、表面張力を著しく低下させることができる。界面活性剤は両親媒性であり、これは、界面活性剤が通常、親水性基と疎水性基又は親油性基の両方から構成され、したがって水溶液中でミセル又は同様の自己集合構造を形成することができることを意味する。薬学的に使用するための公知の界面活性剤としては、グリセロールモノオレエート、塩化ベンゼトニウム、ドキュセートナトリウム、リン脂質、ポリエチレンアルキルエーテル、ラウリル硫酸ナトリウム及びトリカプリリン（アニオン性界面活性剤）；塩化ベンザルコニウム、シトリミド、塩化セチルピリジニウム及びリン脂質（カチオン性界面活性剤）；並びにアルファトコフェロール、グリセロールモノオレエート、ミリスチルアルコール、リン脂質、ポロキサマー、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンステアレート（polyoxyethylene sterarates）、ポリオキシヒドロキシステアレート、ポリオキシグリセリド、ポリソルベート、例えばポリソルベート20又はポリソルベート80、プロピレングリコールジラウレート、プロピレングリコールモノラウレート、ソルビタンエステルスクロースパルミテート、スクロースステアレート、トリカプリリン及びTPGS（非イオン性及び両性イオン性界面活性剤）が挙げられる。

【0083】

本明細書で使用される場合、「希釈剤」は、薬学的に許容され得る（ヒトへの投与に安全かつ非毒性）、医薬組成物又は医薬製剤の希釈物の調製に有用なものである（「組成物」及び「製剤」という用語は本明細書では互換的に使用される）。好ましくは、組成物のそのような希釈は、抗体濃度のみを希釈し、緩衝液及び安定剤を希釈しない。したがって、一実施形態では、希釈剤は、本発明の医薬組成物中に存在するのと同じ濃度の緩衝液及び安定剤を含有する。更なる例示的な希釈剤には、滅菌水、静菌性注射用水（BWFI）、好ましくは酢酸緩衝液であるpH緩衝液、滅菌生理食塩水、例えば注射用水、リンゲル液又はデキストロース溶液が含まれる。一実施形態では、希釈剤は、酢酸緩衝液及びソルビトールを含むか、又はそれらから本質的になる。

【0084】

本明細書で使用される場合、「約」という用語は、特定の値の10%を超えず10%を下回らない値を指す。

【0085】

D L B C L 治療レジメン

本明細書では、CD3及びCD20に結合する二重特異性抗体（「抗CD3×CD20抗体」）、例えば、ヒトCD3及びヒトCD20に結合するエブコリタマブ等の単離された抗CD3×CD20抗体を、ゲムシタビン及びオキサリプラチンの標準治療レジメン（本明細書では「GemOx」とも呼ばれる）と組み合わせて使用して、ヒト対象においてDLBCLを治療する方法が提供される。本方法は、例えば、再燃性及び／又は難治性（R／R）DLBCL（例えば、自家HSCTに不適格なR／R DLBCL）を治療するために有用である。本明細書に記載のCD3及びCD20の両方に結合する二重特異性抗体でDLBCL（例えば、R／R DLBCL、例えば、自家HSCTに不適格なR／R DLBCL）を治療する方法はまた、ヒト対象においてDLBCL（例えば、R／R DLBCL、例えば、自家HSCTに不適格なR／R DLBCL）を治療するための二重特異性抗体の対応する使用も包含することが理解される。

10

【0086】

したがって、一態様では、DLBCLを治療する方法であって、二重特異性抗体と、有効量のゲムシタビン及びオキサリプラチンとを投与することを含み、二重特異性抗体が、（i）ヒトCD3ε（イプシロン）に結合し、可変重鎖（VH）領域及び可変軽鎖（VL）領域を含む第1の抗原結合領域を含む第1の結合アームであって、VH領域が、配列番号6のVH領域配列中にあるCDR1、CDR2及びCDR3配列を含み、VL領域が、配列番号7のVL領域配列中にあるCDR1、CDR2及びCDR3配列を含む、第1の結合アームと、

20

（ii）ヒトCD20に結合し、VH領域及びVL領域を含む第2の抗原結合領域を含む第2の結合アームであって、VH領域が、配列番号13のVH領域配列中にあるCDR1、CDR2及びCDR3配列を含み、VL領域が、配列番号14のVL領域配列中にあるCDR1、CDR2及びCDR3配列を含む、第2の結合アームと、を含み、

二重特異性抗体が、24mg又は48mgの用量で投与されゲムシタビン、オキサリプラチン、及び二重特異性抗体が28日サイクルで投与される、方法が本明細書で提供される。

30

【0087】

いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、24mgの用量（又はおよその用量）で投与される。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、48mgの用量（又はおよその用量）で投与される。

【0088】

いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は完全長抗体である。他の実施形態では、二重特異性抗体は、不活性Fc領域を有する抗体である。更に他の実施形態では、二重特異性抗体は、不活性Fc領域を有する完全長抗体である。

【0089】

投与される二重特異性抗体の24mg又は48mgの用量（又は約24mg若しくは約48mgの用量）又は任意の他の特定の用量に関して、この量は、完全長抗体を表す二重特異性抗体、例えば実施例のセクションで定義されるエブコリタマブの量を指すと理解される。したがって、24mgの用量の二重特異性抗体を、本明細書に記載される二重特異性抗体の用量の投与として投与することを指し得、その用量は、24mgの用量のエブコリタマブに対応する。当業者は、例えば、使用される抗体の分子量がエブコリタマブ等の全長抗体の分子量と実質的に異なる場合、投与される抗体の量を容易に決定することができる。例えば、抗体の量は、抗体の分子量をエブコリタマブ等の全長抗体の重量で除し、その結果に本明細書に記載の特定の用量を乗じることによって計算することができる。二重特異性抗体（例えば、Duobody-CD3×CD20の機能的変異体）が、血漿半減期、Fc不活性、及び／又はCD3及びCD20に対する結合特性に関して、すなわち

40

50

C D R 及びエピトープ結合の特徴に関して、D u o B o d y - C D 3 x C D 2 0 と非常に類似した特徴を有する限り、そのような抗体は、エプコリタマブ等の全長抗体について記載される用量で本明細書に提供される方法における使用に適している。

【0090】

いくつかの実施形態では、上記二重特異性抗体の用量は、28日サイクルで1週間に1回投与される（毎週の投与）。一実施形態では、24mg又は48mgの毎週用量を2.5回の28日サイクル（すなわち、10回；サイクル1の15及び22日目、並びにサイクル2～3の1、8、15及び22日目）で投与する。他の実施形態では、毎週の投与後、投与間隔を2週間に1回（隔週の投与）に減少させることができる。一実施形態では、隔週の投与が6回の28日サイクルにわたって（すなわち、12回）行われる。いくつかの実施形態では、隔週の投与後、投与間隔を4週間に1回に減少させることができる。一実施形態では、4週間に1回の投与を、長期間にわたって、例えば、28日サイクルの少なくとも1サイクル、少なくとも2サイクル、少なくとも3サイクル、少なくとも4サイクル、少なくとも5サイクル、少なくとも6サイクル、少なくとも7サイクル、少なくとも8サイクル、少なくとも9サイクル、少なくとも10サイクル、少なくとも11サイクル、少なくとも12サイクル、少なくとも13サイクル、少なくとも14サイクル、少なくとも15サイクル、少なくとも16サイクル、少なくとも17サイクル、例えば1～20サイクルの間、1～19サイクル、1～18サイクル、1～17サイクル、1～16サイクル、1～15サイクル、1～14サイクル、1～13サイクル、1～12サイクル、1～10サイクル、1～5サイクル、5～20サイクル、5～15サイクル、又は5～10サイクルにわたって行うことができる。いくつかの実施形態では、エプコリタマブは、28日サイクルのサイクル10から単剤療法（すなわち、G e m O x なし）として投与される。いくつかの実施形態では、エプコリタマブは、28日サイクルのサイクル10からサイクル26まで単剤療法として投与される。いくつかの実施形態では、エプコリタマブは、疾患進行（例えば、L u g a n o 基準又はL Y R I C によって定義される通り）又は許容できない毒性が生じるまで、28日サイクルのサイクル7から単剤療法として投与される。

【0091】

一実施形態では、二重特異性抗体の毎週用量は、サイクル1～3（これは、以下に記載されるように、プライミング及び中間用量を含み得る）で28日サイクルで投与され、二重特異性抗体の隔週用量は、サイクル4～9で投与され、4週間に1回の用量は、サイクル10以降、例えば、サイクル10～15、サイクル10～20、サイクル10～25、サイクル10～30又はそれを超えるサイクルで、例えば、疾患の進行又は許容できない毒性が対象において観察されるまで投与される。いくつかの実施形態では、4週間に1回の用量は、サイクル10～26で投与される。

【0092】

本明細書で言及される用量は、例えば、毎週用量、隔週用量、及び／又は4週間ごとの用量が同じレベルで投与される上記のシナリオでは、全用量又は固定用量とも呼ばれ得ることが理解される。したがって、48mgの用量が選択される場合、好ましくは、各毎週の投与、各隔週の投与、及び4週間ごとの各投与において、48mgの同じ用量が投与される。用量を投与する前に、プライミング又はプライミング及びその後の中間（第2のプライミング）用量を投与することができる。これは、本明細書に記載の二重特異性抗C D 3 x C D 2 0 抗体による治療中に起こり得る副作用であるサイトカイン放出症候群（C R S）のリスク及び重症度を軽減するのに役立ち得るため有利であり得る。そのようなプライミング用量、又はプライミング用量及び中間用量は、固定用量又は全用量と比較してより低い用量である。

【0093】

したがって、いくつかの実施形態では、24mg又は48mgの毎週用量を投与する前に、二重特異性抗体のプライミング用量を投与してもよい。一実施形態では、24mg又は48mgの第1の毎週用量をサイクル1で投与する2週間前に、プライミング用量を投

与する。一実施形態では、プライミング用量は0.16mg（又は約0.16mg）の全長二重特異性抗体である。

【0094】

いくつかの実施形態では、プライミング用量を投与した後で、24mg又は48mgの毎週用量を投与する前に、当該二重特異性抗体の中間用量が投与される。一実施形態では、プライミング用量は、中間用量の1週間前に（すなわち、サイクル1の1日目に）投与され、中間用量は、24mg又は48mgの最初の毎週用量の1週間前に（すなわち、サイクル1の8日目に）投与される。一実施形態では、中間用量は、800μg（0.8mg）又は約800μg（0.8mg）の完全長二重特異性抗体である。

【0095】

本明細書に記載の方法は、ゲムシタビン及びオキサリプラチン（GemOx）の標準治療レジメンと組み合わせて、CD3及びCD20に結合する二重特異性抗体でDLBCLを有するヒト対象を治療することを含む。

【0096】

いくつかの実施形態では、ゲムシタビン及びオキサリプラチンは、例えば、臨床研究によって支持されるように、ローカルガイドラインに従って、及び／又は関連するローカルラベルに従って、GemOxの標準治療用量で投与される。

【0097】

いくつかの実施形態では、ゲムシタビンは、製品ラベル又は製品の特徴の概要に従って投与される（例えば、GEMZAR（登録商標）、注射処方情報についてはwww.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020509s077lbl.pdfで入手可能；INFUGEM（登録商標）、処方情報についてはwww.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/208313Orig1s000lbl.pdfで入手可能）。いくつかの実施形態では、ゲムシタビンはゲムシタビン塩酸塩である。

【0098】

いくつかの実施形態では、オキサリプラチンは、関連するローカル製品ラベル又は製品特性の要約（例えば、www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/021759s023lbl.pdfで入手可能なELOXATIN（登録商標）、処方情報を参照）に従って投与される。

【0099】

一実施形態では、ゲムシタビンは、ローカルガイドライン及びローカルラベルに従って投与される。いくつかの実施形態では、ゲムシタビンは、1000mg/m²の用量（又は約1000mg/m²）で投与される。いくつかの実施形態では、ゲムシタビンは静脈内投与される。

【0100】

一実施形態では、ゲムシタビンは、28日サイクルで2週間に1回（Q2W）投与される。いくつかの実施形態では、2週間に1回のゲムシタビンの投与は、4回の28日サイクルにわたって（すなわち、8回）行われる。

【0101】

一実施形態では、オキサリプラチンは、ローカルガイドライン及びローカルラベルに従って投与される。いくつかの実施形態では、オキサリプラチンは、100mg/m²の用量（又は約100mg/m²）で投与される。いくつかの実施形態では、オキサリプラチンは静脈内投与される。

【0102】

一実施形態では、オキサリプラチンは、28日サイクルで2週間に1回（Q2W）投与される。いくつかの実施形態では、2週間に1回のオキサリプラチンの投与は、4回の28日サイクルにわたって（すなわち、8回）行われる。

【0103】

10

20

30

40

50

オキサリプラチンの用量は、対象が神経障害（ベースラインと比較して悪化）を呈する場合に減少され得る。いくつかの実施形態では、対象が神経学的検査から異常な結果を示す場合、又は対象が14日間以上持続する有意な知覚異常を経験する場合、オキサリプラチンを停止する。オキサリプラチンは、症状が改善したら、 $75\text{ mg}/\text{m}^2$ の用量で再開することができる。

【0104】

特定の実施形態では、ゲムシタビン、オキサリプラチン及び二重特異性抗体は同時に投与される。

【0105】

いくつかの実施形態では、ゲムシタビン、オキサリプラチン及び二重特異性抗体は、連続的に（例えば、同日に）投与される。例えば、一実施形態では、ゲムシタビン、オキサリプラチン及び前記二重特異性抗体が同じ日に投与される場合、ゲムシタビンが最初に投与され、オキサリプラチンが2番目に投与され、前記二重特異性抗体が最後に投与される。いくつかの実施形態では、ゲムシタビン、オキサリプラチン及び二重特異性抗体が同じ日に投与される場合、オキサリプラチンは最初に投与され、ゲムシタビンは2番目に投与され、二重特異性抗体は最後に投与される。

【0106】

いくつかの実施形態では、対象には、ゲムシタビン、オキサリプラチン及び二重特異性抗体の投与の前にCRSのための前投薬及び／又は予防法が投与される。

【0107】

いくつかの実施形態では、ゲムシタビン（例えば、静脈内）、オキサリプラチン（例えば、静脈内）、及び二重特異性抗体（例えば、皮下）が28日サイクルで投与され、

（a）二重特異性抗体が、以下：

（i）サイクル1では、1日目に 0.16 mg のプライミング用量が投与され、8日目に 0.8 mg の中間用量が投与され、15及び22日目に 2.4 mg の用量が投与される；

（ii）サイクル2及び3では、1、8、15及び22日目に 2.4 mg の用量が投与される；

（iii）サイクル4～9では、1及び15日目に 2.4 mg の用量が投与される；並びに

（iv）サイクル10及びその後のサイクル（例えば、サイクル10～15、サイクル10～20、サイクル10～25、サイクル10～30、又はそれ以上のサイクル）では、1日目に 2.4 mg の用量が投与される、

のように投与され、

（b）ゲムシタビンが、サイクル1～4の1及び15日目に投与され、

（c）オキサリプラチンが、サイクル1～4の1及び15日目に投与される。

【0108】

いくつかの実施形態では、ゲムシタビン（例えば、静脈内）、オキサリプラチン（例えば、静脈内）、及び二重特異性抗体（例えば、皮下）が28日サイクルで投与され、

（a）二重特異性抗体が、以下：

（i）サイクル1では、1日目に 0.16 mg のプライミング用量が投与され、8日目に 0.8 mg の中間用量が投与され、15及び22日目に 4.8 mg の用量が投与される；

（ii）サイクル2及び3では、1、8、15及び22日目に 4.8 mg の用量が投与される；

（iii）サイクル4～9では、1及び15日目に 4.8 mg の用量が投与される；並びに

（iv）サイクル10及びその後のサイクル（例えば、サイクル10～15、サイクル10～20、サイクル10～25、又はそれ以上のサイクル）では、1日目に 4.8 mg の用量が投与される、

のように投与され、

(b) ゲムシタビンが、サイクル 1～4 の 1 及び 15 日目に投与され、

(c) オキサリプラチンが、サイクル 1～4 の 1 及び 15 日目に投与される。

【0109】

いくつかの実施形態では、ゲムシタビン（例えば、静脈内）、オキサリプラチン（例えば、静脈内）、及び二重特異性抗体エブコリタマブ（例えば、皮下）が 28 日サイクルで投与され、

(a) 二重特異性抗体エブコリタマブが、以下：

(i) サイクル 1 では、1 日目に 0.16 mg のプライミング用量が投与され、8 日目に 0.8 mg の中間用量が投与され、15 及び 22 日目に 2.4 mg の用量が投与される；

(ii) サイクル 2 及び 3 では、1、8、15 及び 22 日目に 2.4 mg の用量が投与される；

(iii) サイクル 4～9 では、1 及び 15 日目に 2.4 mg の用量が投与される；並びに

(iv) サイクル 10 及びその後のサイクル（例えば、サイクル 10～15、サイクル 10～20、サイクル 10～25、サイクル 10～30、又はそれ以上のサイクル）では、1 日目に 2.4 mg の用量が投与される、

のように投与され、

(b) ゲムシタビンが、サイクル 1～4 の 1 及び 15 日目に投与され、

(c) オキサリプラチンが、サイクル 1～4 の 1 及び 15 日目に投与される。

【0110】

いくつかの実施形態では、ゲムシタビン（例えば、静脈内）、オキサリプラチン（例えば、静脈内）、及び二重特異性抗体エブコリタマブ（例えば、皮下）が 28 日サイクルで投与され、

(a) 二重特異性抗体エブコリタマブが、以下：

(i) サイクル 1 では、1 日目に 0.16 mg のプライミング用量が投与され、8 日目に 0.8 mg の中間用量が投与され、15 及び 22 日目に 4.8 mg の用量が投与される；

(ii) サイクル 2 及び 3 では、1、8、15 及び 22 日目に 4.8 mg の用量が投与される；

(iii) サイクル 4～9 では、1 及び 15 日目に 4.8 mg の用量が投与される；並びに

(iv) サイクル 10 及びその後のサイクル（例えば、サイクル 10～15、サイクル 10～20、サイクル 10～25、又はそれ以上のサイクル）では、1 日目に 4.8 mg の用量が投与される、

のように投与され、

(b) ゲムシタビンが、サイクル 1～4 の 1 及び 15 日目に投与され、

(c) オキサリプラチンが、サイクル 1～4 の 1 及び 15 日目に投与される。

【0111】

いくつかの実施形態では、ゲムシタビン（例えば、静脈内）、オキサリプラチン（例えば、静脈内）、及び二重特異性抗体（例えば、皮下）が 28 日サイクルで投与され、

(a) 二重特異性抗体が、以下：

(i) サイクル 1 では、1 日目に 0.16 mg のプライミング用量が投与され、8 日目に 0.8 mg の中間用量が投与され、15 及び 22 日目に 2.4 mg の用量が投与される；

(ii) サイクル 2 及び 3 では、1、8、15 及び 22 日目に 2.4 mg の用量が投与される；

(iii) サイクル 4～9 では、1 及び 15 日目に 2.4 mg の用量が投与される；並びに

(i v) サイクル 10 及びその後のサイクル (例えば、サイクル 10 ~ 15、サイクル 10 ~ 20、サイクル 10 ~ 25、サイクル 10 ~ 30、又はそれ以上のサイクル) では、1 日目に 24 mg の用量が投与される、

のように投与され、

(b) ゲムシタビンが、サイクル 1 ~ 4 の 1 及び 15 日目に 1000 mg / m² の用量で投与され、

(c) オキサリプラチンが、サイクル 1 ~ 4 の 1 及び 15 日目に 100 mg / m² の用量で投与される。

【0112】

いくつかの実施形態では、ゲムシタビン (例えば、静脈内)、オキサリプラチン (例えば、静脈内)、及び二重特異性抗体 (例えば、皮下) が 28 日サイクルで投与され、

(a) 二重特異性抗体が、以下：

(i) サイクル 1 では、1 日目に 0.16 mg のプライミング用量が投与され、8 日目に 0.8 mg の中間用量が投与され、15 及び 22 日目に 48 mg の用量が投与される；

(i i) サイクル 2 及び 3 では、1、8、15 及び 22 日目に 48 mg の用量が投与される；

(i i i) サイクル 4 ~ 9 では、1 及び 15 日目に 48 mg の用量が投与される；並びに

(i v) サイクル 10 及びその後のサイクル (例えば、サイクル 10 ~ 15、サイクル 10 ~ 20、サイクル 10 ~ 25、又はそれ以上のサイクル) では、1 日目に 48 mg の用量が投与される、

のように投与され、

(b) ゲムシタビンが、サイクル 1 ~ 4 の 1 及び 15 日目に 1000 mg / m² の用量で投与され、

(c) オキサリプラチンが、サイクル 1 ~ 4 の 1 及び 15 日目に 100 mg / m² の用量で投与される。

【0113】

いくつかの実施形態では、ゲムシタビン (例えば、静脈内)、オキサリプラチン (例えば、静脈内)、及び二重特異性抗体エプコリタマブ (例えば、皮下) が 28 日サイクルで投与され、

(a) 二重特異性抗体エプコリタマブが、以下：

(i) サイクル 1 では、1 日目に 0.16 mg のプライミング用量が投与され、8 日目に 0.8 mg の中間用量が投与され、15 及び 22 日目に 24 mg の用量が投与される；

(i i) サイクル 2 及び 3 では、1、8、15 及び 22 日目に 24 mg の用量が投与される；

(i i i) サイクル 4 ~ 9 では、1 及び 15 日目に 24 mg の用量が投与される；並びに

(i v) サイクル 10 及びその後のサイクル (例えば、サイクル 10 ~ 15、サイクル 10 ~ 20、サイクル 10 ~ 25、サイクル 10 ~ 30、又はそれ以上のサイクル) では、1 日目に 24 mg の用量が投与される、

のように投与され、

(b) ゲムシタビンが、サイクル 1 ~ 4 の 1 及び 15 日目に 1000 mg / m² の用量で投与され、

(c) オキサリプラチンが、サイクル 1 ~ 4 の 1 及び 15 日目に 100 mg / m² の用量で投与される。

【0114】

いくつかの実施形態では、ゲムシタビン (例えば、静脈内)、オキサリプラチン (例えば、静脈内)、及び二重特異性抗体エプコリタマブ (例えば、皮下) が 28 日サイクルで

10

20

30

40

50

投与され、

(a) 二重特異性抗体エプコリタマブが、以下：

(i) サイクル1では、1日目に0.16mgのプライミング用量が投与され、8日目に0.8mgの中間用量が投与され、15及び22日目に48mgの用量が投与される；

(ii) サイクル2及び3では、1、8、15及び22日目に48mgの用量が投与される；

(iii) サイクル4～9では、1及び15日目に48mgの用量が投与される；並びに

(iv) サイクル10及びその後のサイクル（例えば、サイクル10～15、サイクル10～20、サイクル10～25、又はそれ以上のサイクル）では、1日目に48mgの用量が投与される、

のように投与され、

(b) ゲムシタピンが、サイクル1～4の1及び15日目に1000mg/m²の用量で投与され、

(c) オキサリプラチンが、サイクル1～4の1及び15日目に100mg/m²の用量で投与される。

【0115】

一実施形態では、本明細書に記載の方法による治療を受けている対象は、WHO 2016分類（(Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised ed. 4th). Lyon, France: IARC Press (2017)（その内容は参照により本明細書に組み込まれる））に従ってDLBCL（CLLを除き、de novo又は低悪性度リンパ腫から組織学的に形質転換されたもの）を実証した。いくつかの実施形態では、対象は、DLBCL、NOS（他に特定されない）を有する。いくつかの実施形態では、対象は、WHO 2016において、MYC並びにBCL2及び／又はBCL6転座を伴うHGBCLとして分類される「ダブルヒット」又は「トリプルヒット」DLBCLを有する。いくつかの実施形態では、対象は、濾胞性リンパ腫グレード3Bを有する。更なる実施形態では、対象は、少なくとも1つの事前治療の後に再燃したか、又は事前治療に対して難治性である。なお更なる実施形態では、対象は、以前の自家HSC Tに失敗したことがある。なお更なる実施形態では、対象は、例えば、年齢、パフォーマンスステータス、併存疾患、及び／又は以前の治療に対する不十分な応答のために、自家HSC Tを受ける資格がない。

【0116】

いくつかの実施形態では、対象は、0、1又は2の米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group）（ECOG）パフォーマンスステータス（ECOG PS）を有する。ECOG PSスコアに関する情報は、例えば、Oken et al, Am J Clin Oncol 1982 Dec; 5 (6) : 649-55)に見出される。

【0117】

いくつかの実施形態では、対象が、(a) CT又はMRI上で1つ以上の測定可能なリンパ節病変（長軸>1.5cm及び短軸>1.0cm）又は1つ以上の測定可能なリンパ節外病変（長軸>1cm）として定義される測定可能な疾患を有する。

【0118】

いくつかの実施形態では、対象は、(a) ANC $\geq 1.0 \times 10^9$ /L、(b) 血小板数 $> 75 \times 10^9$ /L、又は骨髓浸潤若しくは脾腫の場合は $\geq 50 \times 10^9$ /L、(c) ALTレベルがULNの2.5以下、(d) 総ビリルビンレベル $\leq 2 \times$ ULN、(e) eGFR > 50 mL/分（Cockcroft-Gault式による）、及び(f) PT、INR、及びaPTTがULNの1.5倍以下（抗凝固薬を投与していない場合）として

定義される許容可能な臓器機能を有する。

【0119】

いくつかの実施形態では、対象は、抗CD20抗体療法、ゲムシタビン、オキサリプラチン若しくは二重特異性抗体に対する重度のアレルギー反応若しくはアナフィラキシー反応、又はゲムシタビン、オキサリプラチン及び／又は二重特異性抗体の任意の成分若しくは賦形剤に対する既知のアレルギー若しくは不耐性を有しない。

【0120】

いくつかの実施形態では、対象は、(a) 二重特異性抗体の初回投与前1年以内の心筋梗塞、又は心機能（例えば、不安定狭心症、うっ血性心不全、NYHAクラスIII～IV）、心不整脈（CTCAEバージョン4グレード2以上）若しくは臨床的に有意なECG異常に関連する若しくは影響する不安定な若しくは制御されていない疾患／状態、及び／又は(b) ベースラインQTcf>470msecを示す12誘導ECGを含む、臨床的に有意な心疾患を有しない。

【0121】

いくつかの実施形態では、対象は、オキサリプラチン又はゲムシタビンに対する禁忌を有さない。

【0122】

本明細書に記載される治療を受けるヒト対象は、実施例1に記載される1つ以上の選択基準を有するか、又は実施例1に記載される1つ以上の除外基準を有さない患者であり得る。

【0123】

本明細書に記載の方法は、DLBCL、例えば、R/R DLBCL（例えば、自家HSCTに不適格なR/R DLBCL）を治療するために有利である。治療は、進行性疾患が発症するか又は許容できない毒性が生じるまで、例えば本明細書に記載の治療レジメンを使用して継続的に維持される。

【0124】

本明細書に記載される方法を使用する治療に対するDLBCLを有する対象の応答は、実施例1に記載されるように、悪性リンパ腫に対するLugano応答基準（本明細書では「Lugano基準」とも呼ばれる）及び／又は免疫調節療法に対するリンパ腫応答基準（本明細書では「LYRIC」とも呼ばれる）に従って評定される場合がある。一実施形態では、完全奏効（CR）、部分奏効（PR）及び安定疾患（SD）が、Lugano基準を使用して評定される。いくつかの実施形態では、Lugano基準に従って、進行性疾患（PD）とも呼ばれる疾患進行を示す患者を、LYRICに従って更に評価する。

【0125】

完全奏効、部分奏効、無奏効／安定疾患及び進行性疾患の定義を含むLugano基準／分類系に関する詳細は、Cheson et al. J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68（特に、Cheson et al., 2014の表3を参照）に提供される。LYRICに関する詳細を表8に示す。

【0126】

いくつかの実施形態では、対象は、例えば、Lugano基準及び／又はLYRICによって定義されるような疾患進行（PD）を示すまで、本明細書に記載される方法で治療される。一実施形態では、対象は、Lugano基準とLYRICの両方によって定義される疾患進行（PD）を示すまで、本明細書に記載の方法で治療される。

【0127】

本明細書に記載の方法に従って治療された対象は、好ましくは、DLBCLの少なくとも1つの徴候の改善を経験する。一実施形態では、改善は、測定可能な腫瘍病変の量及び／又はサイズの減少によって測定される。いくつかの実施形態では、病変は、CT、PET-CT又はMRIフィルムで測定することができる。いくつかの実施形態では、細胞学又は組織学を使用して、治療に対する応答性を評価することができる。いくつかの実施形態では、骨髄穿刺及び骨髄生検が、治療に対する応答を評価するために使用され得る。

【0128】

一実施形態では、治療される対象は、Lugano基準又はLYRIC（例えば、表8を参照）によって定義されるような完全奏効（CR）、部分奏効（PR）又は安定疾患（SD）を示す。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、別の療法又はプラセボと比較すると、長期生存（例えば、無増悪生存又は全生存）から選択される少なくとも1つの治療効果をもたらす。

【0129】

いくつかの実施形態では、二重特異性抗体、ゲムシタビン及びオキサリプラチンの組み合わせで治療された対象において、T細胞活性（例えば、CD4+及び／又はCD8+T細胞活性）が増加する。いくつかの実施形態では、CD69、CD25、PD-1、及び／又はLAMP-1発現は、二重特異性抗体、ゲムシタビン、及びオキサリプラチンの組み合わせで治療された対象からのCD4+及び／又はCD8+T細胞で増加する。

【0130】

いくつかの実施形態では、抗腫瘍活性（例えば、B細胞の細胞傷害性）は、例えば、二重特異性抗体単独、又は二重特異性抗体とゲムシタビン若しくはオキサリプラチンとの組み合わせで治療された対象と比較して、二重特異性抗体、ゲムシタビン及びオキサリプラチンの組み合わせで治療された対象において増大する。

【0131】

サイトカイン放出症候群（CRS）は、CD3を係合すること等による免疫エフェクター細胞の活性化によって機能する免疫細胞及び二重特異性抗体に基づくアプローチを利用する方法がヒト対象において使用される場合に起こり得る（Lee et al., Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: 625-38、これは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、CRS緩和は、本明細書に記載の方法と共に実施される。CRS緩和の一部として、プライミング用量及び／又は中間用量の選択は、本明細書に記載されるように、全用量（例えば、24又は48mg）を投与する前に行われる。CRSは、標準的な慣行に従って分類することができる（例えば、Lee et al., Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: 625-38に概説され、これは参照により本明細書に組み込まれる）。CRSは、発熱、悪心、嘔吐及び悪寒等の有害作用をもたらし得るサイトカイン、例えば炎症促進性サイトカイン、例えばIL-6、TNF-α又はIL-8の過剰放出を含み得る。したがって、エプコリタマブ等の二重特異性抗体の独特の抗腫瘍活性にもかかわらず、それらの免疫学的作用様式は、望ましくない「副」作用、すなわち望ましくない炎症反応の誘導を誘発し得る。したがって、患者は、起こり得るCRS症状を緩和するために、例えば鎮痛薬、解熱薬、及び／又は抗炎症薬による同時治療、予防法、及び／又は前投薬に更に供され得る。

【0132】

したがって、一実施形態では、本明細書に記載される方法におけるヒト対象は、CRSに対する予防法によって治療される。いくつかの実施形態では、予防法はコルチコステロイドの投与を含む。一実施形態では、予防法は二重特異性抗体と同じ日に投与される。予防法はまた、翌日、より好ましくはその後の2、3、及び4日目にも投与することができる。予防法等の更なる薬物療法に関連する場合、2日目、3日目及び4日目は、1日目に投与される二重特異性抗体の投与に関連することが理解される。例えば、あるサイクルにおいて抗体を15日目に投与し、予防法も投与する場合、2、3及び4日目に対応する予防法は、そのサイクルの16、17及び18日目である。いくつかの実施形態では、予防法は、二重特異性抗体が投与される日及びその後の2～4日目に投与される。当該予防法が二重特異性抗体と同じ日に投与される場合、予防法は、好ましくは二重特異性抗体の当該投与の30～120分前に投与される。本明細書に記載される方法及び使用における使用に適した例示的なコルチコステロイドは、プレドニゾロンである。いくつかの実施形態では、プレドニゾロンは、経口用量を含めて100mg又はそれと等価な静脈内用量で投与される。CRS予防法に使用することができるプレドニゾロンの例示的なコルチコステ

10

20

30

40

50

ロイド等価物を、投与相当量と共に表 5 に示す。

【0133】

さらに、いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法におけるヒト対象は、注射に対する反応を低減させるために前投薬で治療される。一実施形態では、前投薬は抗ヒスタミン薬の投与を含む。いくつかの実施形態では、前投薬は、解熱薬の投与を含む。更なる実施形態では、前投薬は、抗ヒスタミン薬及び解熱薬の全身投与を含む。

【0134】

前投薬における使用に適した例示的な抗ヒスタミン剤は、ジフェンヒドラミンである。

【0135】

一実施形態では、ジフェンヒドラミンは、50 mg 又はその等価物の静脈内又は経口用量で投与される。前投薬における使用に適した例示的な解熱薬は、アセトアミノフェンである。1つの実施形態では、アセトアミノフェンは、650～1000 mg 又はその等価物の経口用量で投与される。いくつかの実施形態では、前投薬は、二重特異性抗体による注射の前に、例えば、二重特異性抗体の投与の30～120分前に、例えば二重特異性抗体と同じ日に投与される。

【0136】

CRSの前投薬及び／又は予防法は、少なくとも治療の初期段階で投与することができる。いくつかの実施形態では、前投薬及び／又は予防法は、二重特異性抗体の最初の4回の投与の間に投与される。例えば、予防法は、二重特異性抗体投与の第1の28日サイクルの間に、本明細書に記載されるように投与され得る。いくつかの実施形態では、前投薬は当該第1のサイクルの間に投与される。

【0137】

通常、初期治療中の反応のリスクは、数回の投与後、例えば最初の4回の投与後（第1のサイクル）に低下する。したがって、ヒト対象が第4の投与でCRSを経験していない場合、CRSの予防法を中止することができる。しかしながら、CRS予防法は、特にヒト対象がグレード1を超えるCRSを経験する場合、継続し得る。同様に、前投薬も継続してもよい。CRSのグレード分類は、表6及び表7に記載のように行うことができる。

【0138】

更なる実施形態では、本明細書に記載される方法では、ヒト対照が、サイクル1での二重特異性抗体の4回目の投与後にグレード1を超えるCRSを経験する場合、CRSの予防法を第2の28日サイクルの間に投与する。さらに、前のサイクルの二重特異性抗体の最後の投与において、ヒト対象がグレード1を超えるCRSを経験する場合、その後のサイクル中に予防法を継続することができる。前投薬が、第2のサイクルの間に任意に投与されてもよい。更なる前投薬は、必要に応じて、後続のサイクル中に投与されてもよい。

【0139】

一実施形態では、抗ヒスタミン薬、例えばジフェンヒドラミン（例えば、50 mg の静脈内若しくは経口用量、又はその等価物）、解熱剤、例えばアセトアミノフェン（例えば、650～1000 mg の経口用量、又はその等価物）及びコルチコステロイド、例えばプレドニゾロン（例えば、100 mg の静脈内用量、又はその等価物）を含むCRSの前投薬及び予防法が投与される。いくつかの実施形態では、前投薬及び予防法は、二重特異性抗体の投与の30～120分前に投与される。その後の2日目、3日目及び4日目に、プレドニゾロン（例えば、100 mg 又はその等価物の静脈内用量で）等のコルチコステロイドの全身投与を含む更なる予防法が投与されてもよい。いくつかの実施形態では、前投薬スケジュール及び予防法スケジュールは、好ましくは、二重特異性抗体の最初の4回の投与の間、例えば、本明細書に記載される二重特異性抗体投与の第1の28日間のサイクルの間に投与される。さらに、後続のサイクルは、例えば、前のサイクルの最後の投与中に発生するグレード1を超えるCRSの場合、同じ投与スケジュールを含むことができ、投与スケジュールの一部としての前投薬は任意である。

【0140】

本明細書に記載の用量及び治療レジメンを使用したDLBCLによるヒト対象の治療中

、CRSは十分に管理され、同時にDLBCLを効果的に制御及び／又は治療することができる。実施例に記載されるように、本明細書に記載される方法で治療される対象は、管理可能なCRSを経験し得る。場合によっては、本明細書に記載される治療を受けている対象は、標準的な慣例に従って定義されるグレード1のCRSを発症し得る。他の場合では、対象は、標準的な慣例に従って定義されるグレード2の管理可能なCRSを発症し得る。したがって、本明細書に記載の治療を受けている対象は、標準的な慣例に従って定義されるように、グレード1又はグレード2の管理可能なCRSを有し得る。CRSの標準的な分類によれば、グレード1のCRSには、少なくとも38℃までの発熱、低血圧なし、低酸素症なしが含まれ、グレード2のCRSには、少なくとも38℃までの発熱に加えて、昇圧剤を必要としない低血圧及び／又は低流量鼻カニューレ若しくはブローバイによる酸素を必要とする低酸素症が含まれる。そのような管理可能なCRSは、サイクル1中に起こり得る。本明細書に記載の治療を受けているヒト対象はまた、標準的な慣例に従って定義される治療中にグレード2を超えるCRSを有し得る。したがって、本明細書に記載される治療を受けるヒト対象はまた、標準的な慣例に従って定義されるように、当該治療の期間中にグレード3のCRSを有し得る。そのような管理可能なCRSは、サイクル1及び後続のサイクル中に更に発生し得る。

10

【0141】

本明細書に記載される方法に従って治療されるヒト対象はまた、発熱、疲労及び注射部位反応を経験し得る。それらはまた、神経毒性、部分発作、CRSに関連する失書症、又はCRSに関連する錯乱状態を経験し得る。

20

【0142】

上述のように、対象は、CRS予防法を受けたにもかかわらず、本明細書に記載の方法による治療中にCRSを発症し得る。CRSグレード分類基準を表6及び7に記載する。

【0143】

一実施形態では、グレード1のCRSを発症する対象は、感染症を呈する場合、抗生物質で治療される。いくつかの実施形態では、抗生物質は、好中球減少症（存在する場合）が解消するまで継続される。いくつかの実施形態では、全身症状を示すグレード1のCRSを有する対象をNSAIDで治療する。

【0144】

一実施形態では、グレード2のCRSを発症する対象を、静脈内輸液ボラス及び／又は酸素補給で治療する。いくつかの実施形態では、グレード2のCRSを発症する対象を、昇圧剤で治療する。いくつかの実施形態では、併存疾患があるグレード2のCRSを有する対象は、トシリズマブ（例えばACTEMRA（登録商標）として市販されているIL-6受容体に対するヒト化抗体）及び／又はステロイド（例えば、デキサメタゾン又はその等価なメチルプレドニゾロン）で治療される。更なる実施形態では、同時ICANSを呈する対象にデキサメタゾンを投与する。なお更なる実施形態では、対象が例えば6時間以内にCRS症状の改善を示さない場合、又は対象が初期改善後に悪化し始めた場合、トシリズマブの第2の用量がコルチコステロイドの用量と一緒に投与される。いくつかの実施形態では、対象が3回の投与後にトシリズマブに対して難治性である場合、追加のサイトカイン療法、例えば抗IL-6抗体（例えば、シルツキシマブ）又はIL-1Rアンタゴニスト（例えば、アナキンラ）が対象に投与される。

30

40

【0145】

一実施形態では、グレード3のCRSを発症する対象は、昇圧剤（例えば、ノルエピネフリン）支持及び／又は酸素補給で治療される。いくつかの実施形態では、グレード3のCRSを有する対象は、トシリズマブ、又はステロイドと組み合わせたトシリズマブ（例えば、デキサメタゾン又はその等価なメチルプレドニゾロン）で治療される。いくつかの実施形態では、同時ICANSを呈する対象にデキサメタゾンを投与する。更なる実施形態では、対象が3回の投与後にトシリズマブに対して難治性である場合、追加のサイトカイン療法、例えば抗IL-6抗体（例えば、シルツキシマブ）又はIL-1Rアンタゴニスト（例えば、アナキンラ）が対象に投与される。

50

【0146】

一実施形態では、グレード4のCRSを発症する対象は、昇圧剤支持及び／又は酸素補給で（例えば、陽圧換気、例えばCPAP、BiPAP、挿管、又は機械的人工呼吸を介して）治療される。いくつかの実施形態では、対象は、少なくとも2つの昇圧剤を投与される。いくつかの実施形態では、対象には、トシリズマブ及びステロイドが投与される。

【0147】

更なる実施形態では、同時ICANSを呈する対象にデキサメタゾン投与する。なお更なる実施形態では、対象が3回の投与後にトシリズマブに対して難治性である場合、追加のサイトカイン療法、例えば抗IL-6抗体（例えば、シルツキシマブ）又はIL-1Rアンタゴニスト（例えば、アナキンラ）が対象に投与される。

10

【0148】

いくつかの実施形態では、ヒト対象は、腫瘍崩壊症候群（TLS）の予防的処置を受ける。腫瘍崩壊症候群の分類及びグレード分類は、当技術分野で公知の方法、例えば、Howard et al. N Engl J Med 2011; 364: 1844-54、及びCoiffier et al., J Clin Oncol 2008; 26: 2767-78。いくつかの実施形態では、TLSの予防的処置は、二重特異性抗体を投与する前に、尿酸還元剤を投与することを含む。例示的な尿酸還元剤としては、ラスブリカーゼ及びアロプリノールが挙げられる。したがって、一実施形態では、TLSの予防的処置は、二重特異性抗体を投与する前にラスブリカーゼを投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象がTLSの徴候を示す場合、ラスブリカーゼ等の支持療法が使用され得る。

20

【0149】

一実施形態では、二重特異性抗体は皮下投与され、したがって、皮下（s.c.）投与に適合性である、すなわち、本明細書に記載される用量で、薬学的に許容され得るs.c.投与を可能にする可能にする配合及び／又は濃度を有するように医薬組成物に製剤化される。いくつかの実施形態では、皮下投与は、注射によって行われる。例えば、皮下製剤と適合性であり、本明細書に記載される方法において使用され得るDuoBody-CD3xCDD20のための製剤は、以前に記載されている（例えば、参照により本明細書に組み込まれる国際公開第2019155008号を参照）。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、酢酸ナトリウム三水和物、酢酸、水酸化ナトリウム、ソルビトール、ポリソルベート80及び注射用水を用いて製剤化され得、5.5又は約5.5のpHを有し得る。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、5mg/mL又は60mg/mLの濃縮物として提供される。他の実施形態では、二重特異性抗体の所望の用量は、皮下注射のために約1mLの量に再構成される。

30

【0150】

一実施形態では、二重特異性抗体に適した医薬組成物は、二重特異性抗体、20~40mM酢酸塩、140~160mMソルビトール、及び界面活性剤、例えばポリソルベート80を含み得、pHは5.3~5.6である。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、5~100mg/mL、例えば48又は60mg/mLの二重特異性抗体、30mM酢酸塩、150mMソルビトール、0.04%w/vポリソルベート80の範囲の抗体濃度を含み得、5.5のpHを有し得る。そのような製剤は、適切な投薬及び皮下投与を可能にするために、例えば製剤緩衝液で希釈され得る。

40

【0151】

医薬組成物の量は、抗体の皮下投与を可能にするように適切に選択される。例えば、投与される量は、約0.3mL~約3mL、例えば0.3mL~3mLの範囲である。投与される量は、0.5mL、0.8mL、1mL、1.2mL、1.5mL、1.7mL、2mL若しくは2.5mL、又は約0.5mL、約0.8mL、約1mL、約1.2mL、約1.5mL、約1.7mL、約2mL若しくは約2.5mLであり得る。したがって、一実施形態では、投与される量は、0.5mL又は約0.5mLである。いくつかの実施形態では、投与される量は、0.8mL又は約0.8mLである。いくつかの実施形態

50

では、投与される量は、1 mL又は約1 mLである。いくつかの実施形態では、投与される量は、1.2 mL又は約1.2 mLである。いくつかの実施形態では、投与される量は、1.5 mL又は約1.5 mLである。いくつかの実施形態では、投与される量は、1.7 mL又は約1.7 mLである。いくつかの実施形態では、投与される量は、2 mL又は約2 mLである。いくつかの実施形態では、投与される量は、2.5 mL又は約2.5 mLである。

【0152】

一実施形態では、ゲムシタビン及びオキサリプラチンは、例えば、地域のガイドライン若しくは地域の製品ラベルによって指定されるように、又は製造業者によって指示されるように、地域の標準医療の慣例に従って投与（例えば、静脈内投与）するための薬学的に許容され得る賦形剤を含む薬学的組成物において個別に製剤化される。いくつかの実施形態では、ゲムシタビン及びオキサリプラチンは、例えば製品ラベル（例えば、0.9%生理食塩水）の説明書に従って、ストック溶液から希釈されるか、又は凍結乾燥形態である場合は再構成される。

10

【0153】

一実施形態では、本明細書に記載される方法において使用される二重特異性抗体は、

(i) ヒトCD3ε（イプシロン）に結合し、可変重鎖（VH）領域及び可変軽鎖（VL）領域を含む第1の抗原結合領域を含む第1の結合アームであって、VH領域は、配列番号6のアミノ酸配列内のCDR1、CDR2及びCDR3配列を含み、VL領域は、配列番号7のアミノ酸配列内のCDR1、CDR2及びCDR3配列を含む、第1の結合アームと、

20

(ii) ヒトCD20に結合し、VH領域及びVL領域を含む第2の抗原結合領域を含む第2の結合アームであって、VH領域は、配列番号13のアミノ酸配列内のCDR1、CDR2及びCDR3配列を含み、VL領域は、配列番号14のアミノ酸配列内のCDR1、CDR2及びCDR3配列を含む、第2の結合アームとを含む。

【0154】

CDR1、CDR2及びCDR3領域は、当技術分野で公知の方法を使用して可変重鎖及び軽鎖領域から同定することができる。当該可変重鎖領域及び可変軽鎖領域からのCDR領域は、IMGT（Le Franc et al., Nucleic Acids Research 1999; 27: 209-12, 1999）及びBrochet. Nucleic Acids Res 2008; 36: W503-8を参照）に従って注釈を付けることができる。

30

【0155】

いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、

(i) ヒトCD3ε（イプシロン）に結合し、それぞれ配列番号1、2、及び3に示されるアミノ酸配列VHCDR1、VHCDR2、及びVHCDR3と、それぞれ配列番号4、配列番号GTN、及び5に示されるアミノ酸配列を含むVLCDR1、VLCDR2、及びVLCDR3とを含む第1の抗原結合領域を含む第1の結合アームと、

(ii) ヒトCD20に結合し、それぞれ配列番号8、9及び10に示されるアミノ酸配列を含むVHCDR1、VHCDR2及びVHCDR3と、それぞれ配列番号11、配列番号DAS及び12に示されるアミノ酸配列を含むVLCDR1、VLCDR2及びVLCDR3とを含む第2の抗原結合領域を含む第2の結合アームとを含む。

40

【0156】

いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、

(i) ヒトCD3ε（イプシロン）に結合し、配列番号6のアミノ酸配列を含むVH領域と、配列番号7のアミノ酸配列を含むVL領域とを含む第1の抗原結合領域を含む第1の結合アームと、

(ii) ヒトCD20に結合し、配列番号13のアミノ酸配列を含むVH領域と、配列番号14のアミノ酸配列を含むVL領域とを含む第2の抗原結合領域を含む第2の結合アームとを含む。

50

【0157】

一実施形態では、二重特異性抗体は完全長抗体であり、不活性Fc領域を有し得る。いくつかの実施形態では、CD3に対する第1の結合アームは、ヒト化抗体、例えば参照により本明細書に組み込まれる国際公開第2015001085号に記載されているH1L1等の完全長IgG1、λ（ラムダ）抗体に由来し、及び／又はCD20に対する第2の結合アームは、ヒト抗体、例えば参照により本明細書に組み込まれる国際公開第2004035607号に記載されているクローン7D8等の完全長IgG1、κ（カッパ）抗体に由来する。二重特異性抗体は、2つの半分子抗体から産生され得る。2つの半分子抗体の各々は、例えば、配列番号24及び25、並びに配列番号26及び27に示されるそれぞれの第1及び第2の結合アームを含む。半抗体は、CHO細胞において産生され得、二重特異性抗体は、例えばFabアーム交換によって生成され得る。一実施形態では、二重特異性抗体は、Duo body-CD3xCD20の機能的変異体である。

10

【0158】

したがって、いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、(i) ヒトCD3ε（イプシロン）に結合し、配列番号6と少なくとも85%、90%、95%、96%、97%、98%若しくは99%同一であるアミノ酸配列を含むVH領域、又は配列番号6のアミノ酸配列を含むが1、2若しくは3個の変異（例えば、アミノ酸置換）を有するVH領域と、配列番号7と少なくとも85%、90%、95%、96%、97%、98%若しくは99%同一であるアミノ酸配列を含むVL領域、又は配列番号7のアミノ酸配列を含むが1、2若しくは3個の変異（例えば、アミノ酸置換）を有するVL領域とを含む第1の抗原結合領域を含む第1の結合アームと、

20

(ii) ヒトCD20に結合し、配列番号13と少なくとも85%、90%、95%、98%、若しくは99%同一であるアミノ酸配列を含むVH領域、又は配列番号13のアミノ酸配列を含むが1、2、若しくは3個の変異（例えば、アミノ酸置換）を有するVH領域と、配列番号14と少なくとも85%、90%、95%、98%、若しくは99%同一であるアミノ酸配列を含むVL領域、又は配列番号14のアミノ酸配列を含むが1、2、若しくは3個の変異（例えば、アミノ酸置換）を有するVL領域とを含む第2の抗原結合領域を含む第2の結合アームと、を含む。

【0159】

一実施形態では、二重特異性抗体は、

30

(i) ヒトCD3ε（イプシロン）に結合し、配列番号24のアミノ酸配列を含む重鎖と、配列番号25のアミノ酸配列を含む軽鎖とを含む第1の抗原結合領域を含む第1の結合アームと、

(ii) ヒトCD20に結合し、配列番号26のアミノ酸配列を含むVH領域及び配列番号27のアミノ酸配列を含むVL領域を含む第2の抗原結合領域を含む第2の結合アームと、を含む。

【0160】

いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は(i) ヒトCD3ε（イプシロン）に結合し、配列番号24と少なくとも85%、90%、95%、98%若しくは99%同一であるアミノ酸配列を含む重鎖、又は配列番号24のアミノ酸配列を含むが1、2若しくは3個の変異（例えば、アミノ酸置換）を有する重鎖と、配列番号25と少なくとも85%、90%、95%、98%若しくは99%同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖、又は配列番号25のアミノ酸配列を含むが1、2若しくは3個の変異（例えば、アミノ酸置換）を有する軽鎖領域とを含む、第1の抗原結合領域を含む第1の結合アームと、

40

(ii) ヒトCD20に結合し、配列番号26と少なくとも85%、90%、95%、98%若しくは99%同一であるアミノ酸配列を含む重鎖、又は配列番号26のアミノ酸配列を含むが1、2若しくは3個の変異（例えば、アミノ酸置換）を有する重鎖と、配列番号27と少なくとも85%、90%、95%、98%若しくは99%同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖、又は配列番号27のアミノ酸配列を含むが1、2若しくは3個の変異（例えば、アミノ酸置換）を有する軽鎖とを含む、第2の抗原結合領域を含む第2の結合

50

アームと、を含む。

【0161】

二重特異性抗体には、様々な定常領域又はその変異体が使用され得る。一実施形態では、抗体は、IgG定常領域、例えばヒトIgG1定常領域、例えば配列番号15で定義されるヒトIgG1定常領域、又は任意の他の適切なIgG1アロタイプを含む。一実施形態では、二重特異性抗体の第1の結合アームは、ヒト化抗体、例えば完全長IgG1、λ（ラムダ）抗体に由来し、したがってλ軽鎖定常領域を含む。いくつかの実施形態では、第1の結合アームは、配列番号22に定義されるλ軽鎖定常領域を含む。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体の第2の結合アームは、ヒト抗体、好ましくは完全長IgG1、κ（カッパ）抗体に由来し、したがってκ軽鎖定常領域を含み得る。いくつかの実施形態では、第2の結合アームは、配列番号23に定義されるκ軽鎖定常領域を含む。

10

【0162】

二重特異性抗体の定常領域部分は、二重特異性抗体の効率的な形成／産生を可能にする及び／又は不活性Fc領域を提供する修飾を含み得ることが理解される。そのような修飾は当技術分野で周知である。

【0163】

二重特異性抗体の異なるフォーマットが当技術分野で公知である（Kontermann, Drug Discov Today 2015; 20: 838-47; MAb s, 2012; 4: 182-97による総説）。したがって、本明細書に記載される方法及び使用において使用される二重特異性抗体は、いかなる特定の二重特異性フォーマット又はその作製方法にも限定されない。例えば、二重特異性抗体には、ヘテロ二量体化を強制する相補的CH3ドメインを有する二重特異性抗体、ノブーイントゥ・ホール分子（Genentech、国際公開第9850431号）、CrossMAb（Roche、国際公開第2011117329号）、又は静電的にマッチさせた分子（Amgen、欧州特許第1870459号及び国際公開第2009089004号；Chugai、米国特許出願公開第201000155133号；Oncomed、国際公開第2010129304号）が含まれ得るが、これらに限定されない。

20

【0164】

好ましくは、二重特異性抗体は、第1のCH3領域を含む第1のFc配列を有する第1の重鎖と、第2のCH3領域を含む第2のFc配列を有する第2の重鎖とを含むFc領域を含み、第1及び第2のCH3領域の配列は異なり、当該第1及び第2のCH3領域間のヘテロ二量体相互作用が当該第1及び第2のCH3領域のホモ二量体相互作用のそれぞれよりも強いものである。これらの相互作用及びそれらがどのようにして達成され得るかに関する更なる詳細は、例えば、国際公開第2011131746号及び国際公開第2013060867号（Genmab）に提供されており、これらは参照により本明細書に組み込まれる。一実施形態では、二重特異性抗体は、第1の重鎖において（i）配列番号15のヒトIgG1重鎖定常領域のF405に対応する位置にアミノ酸Lを含み、第2の重鎖において配列番号15のヒトIgG1重鎖定常領域のK409に対応する位置にアミノ酸Rを含み、又はその逆も含む。

30

【0165】

二重特異性抗体は、Fc領域を不活性又は非活性化にするためのFc領域中の修飾を含み得る。したがって、本明細書に開示される二重特異性抗体において、一方又は両方の重鎖は、抗体がFc媒介エフェクター機能を、修飾を有さない二重特異性抗体と比較してより少ない程度で誘導するように修飾され得る。Fc媒介エフェクター機能は、T細胞上のFc媒介性CD69発現（すなわち、CD3抗体媒介Fcγ受容体依存性CD3架橋の結果としてのCD69発現）を決定することによって、Fcγ受容体に結合することによって、C1qに結合することによって、又はFcγRのFc媒介性架橋の誘導によって測定することができる。特に、重鎖定常領域配列は、Fc媒介CD69発現が、野生型（非修飾）抗体と比較した場合、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも99%又は100%低下するように修飾

40

50

されていてもよく、当該Fc媒介CD69発現は、例えば国際公開第2015001085号の実施例3に記載されているようなPBMCベースの機能アッセイで決定される。重鎖定常領域配列及び軽鎖定常領域配列の改変はまた、当該抗体へのC1qの結合の減少をもたらし得る。未修飾抗体と比較して、減少は、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、又は100%であり得、C1q結合は、例えばELISAによって決定され得る。さらに、抗体が未修飾抗体と比較して少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも99%又は100%低下したFc媒介性T細胞増殖を媒介するように修飾され得るFc領域であって、当該T細胞増殖はPBMCベースの機能アッセイで測定される、Fc領域。例えばIgG1アイソタイプ抗体において修飾され得るアミノ酸位置の例としては、位置L234及びL235が挙げられる。したがって、一実施形態では、二重特異性抗体は、第1の重鎖及び第2の重鎖を含み得、第1の重鎖及び第2の重鎖の両方において、EuナンバリングによるヒトIgG1重鎖の位置L234及びL235に対応する位置のアミノ酸残基は、それぞれF及びEである。さらに、D265Aアミノ酸置換は、全てのFcγ受容体への結合を減少させ、ADCCを防ぐことができる（Shields et al., JBC 2001; 276: 6591-604）。したがって、二重特異性抗体は、第1の重鎖及び第2の重鎖を含み得、第1の重鎖及び第2の重鎖の両方において、EuナンバリングによるヒトIgG1重鎖の位置D265に対応する位置のアミノ酸残基はAである。

10

20

30

40

50

【0166】

一実施形態では、二重特異性抗体の第1の重鎖及び第2の重鎖において、ヒトIgG1重鎖のL234、L235及びD265位に相当する位置のアミノ酸は、それぞれF、E及びAである。これらのアミノ酸をこれらの位置に有する抗体は、不活性なFc領域又は非活性なFc領域を有する抗体の一例である。

【0167】

本明細書に記載される二重特異性抗体に関して、3つのアミノ酸置換L234F、L235E及びD265Aの組み合わせを有し、加えて、上記で記載されるようなK409R又はF405L変異を有するものは、それぞれ接尾辞「FEAR」又は「FEAL」で示される場合がある。

【0168】

野生型IgG1重鎖定常領域のアミノ酸配列は、本明細書では配列番号15として同定され得る。上に開示される実施形態と一致して、二重特異性抗体は、F405L置換を担持するIgG1重鎖定常領域を含み得、配列番号17に示されるアミノ酸配列及び／又はK409R置換を担持するIgG1重鎖定常領域を有し得、配列番号18に示されるアミノ酸配列を有し得、Fc領域を不活性又は非活性化にする更なる置換を有し得る。したがって、一実施形態では、二重特異性抗体は、IgG1重鎖定常領域と、L234F、L235E、D265A及びF405L置換を有するIgG1重鎖定常領域の一方のアミノ酸配列（例えば、配列番号19に示す）、並びにL234F、L235E、D265A及びK409R置換を有する他方のIgG1重鎖定常領域のアミノ酸配列（例えば、配列番号20に示す）との組み合わせを含む。

【0169】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法及び使用において使用される二重特異性抗体は、それぞれ配列番号24及び25で定義される重鎖及び軽鎖を含む第1の結合アームと、それぞれ配列番号26及び27で定義される重鎖及び軽鎖を含む第2の結合アームとを含む。そのような抗体は、本明細書ではDuobody CD3xCD20と呼ばれる。また、そのような抗体の変異体は、本明細書に記載の方法及び使用における使用が企図される。いくつかの実施形態では、上記二重特異性抗体は、エプコリタマブ（CAS 2134641-34-0）又はそのバイオシミラーである。

【0170】

キット

DuoBody-CD3xCD20又はエプコリタマブ等の本発明によるCD3及びCD20に結合する二重特異性抗体と、薬学的に許容され得る担体とを含む医薬組成物を、本明細書に記載の方法での使用に適合した治療有効量で含むキットも本明細書で提供される。キットはまた、ゲムシタピンを含有する医薬組成物（例えば、静脈内投与用）及びオキサリプラチンを含有する別個の医薬組成物（例えば、静脈内投与用）を含み得る。キットはまた、必要に応じて、医師（例えば、医師、看護師、又は患者）がDLBCLを有する患者にその中に含有される1又は複数の組成物を投与することを可能にするための、例えば、投与スケジュールを含む説明書を含んでもよい。キットはまた、シリンジ又はシリンジを含むことができる。

【0171】

キットは、本明細書に記載される方法に従って、それぞれが単回投与のための有効量の二重特異性抗体を含有する単回用量の医薬組成物の複数のパッケージを含んでもよい。それらはまた、標準治療レジメンに従ってゲムシタピン及び／又はオキサリプラチンの用量を含有する単回用量医薬組成物の複数のパッケージを含み得る。（1又は複数の）医薬組成物を投与するために必要な器具又は装置もキットに含まれ得る。

【0172】

更なる実施形態

1. 二重特異性抗体であって、

(i) ヒトCD3ε（イプシロン）に結合し、可変重鎖（VH）領域及び可変軽鎖（VL）領域を含む第1の抗原結合領域を含む第1の結合アームであって、前記VH領域は、配列番号6の前記VH領域配列中にあるCDR1、CDR2及びCDR3配列を含み、前記VL領域は、配列番号7の前記VL領域配列中にあるCDR1、CDR2及びCDR3配列を含む、第1の結合アームと、

(ii) ヒトCD20に結合し、VH領域及びVL領域を含む第2の抗原結合領域を含む第2の結合アームであって、前記VH領域が、配列番号13の前記VH領域配列中にあるCDR1、CDR2及びCDR3配列を含み、前記VL領域が、配列番号14の前記VL領域配列中にあるCDR1、CDR2及びCDR3配列を含む、第2の結合アームと、を含み、

ヒト対象におけるびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）の治療に使用するためのものであって、前記治療が、前記二重特異性抗体と、有効量のゲムシタピン及びオキサリプラチンとを前記ヒト対象に投与することを含み、前記二重特異性抗体が24mg又は48mgの用量で投与され、前記二重特異性抗体、ゲムシタピン及びオキサリプラチンが28日サイクルで投与される、二重特異性抗体。

【0173】

2. 二重特異性抗体が24mgの用量で投与される、実施形態1に記載の二重特異性抗体。

【0174】

3. 二重特異性抗体が48mgの用量で投与される、実施形態1に記載の二重特異性抗体。

【0175】

4. 二重特異性抗体を週に1回投与する（毎週の投与）、実施形態1～3のいずれか1つに記載の二重特異性抗体。

【0176】

5. 24mg又は48mgの前記毎週の投与が2.5回の28日サイクルにわたって行われる、実施形態4に記載の二重特異性抗体。

【0177】

6. 前記毎週の投与の後、前記二重特異性抗体を2週間に1回投与する（隔週の投与）、実施形態4又は5に記載の二重特異性抗体。

【0178】

7. 前記隔週の投与が6回の28日サイクルで行われる、実施形態6に記載の二重特異

10

20

30

40

50

性抗体。

【0179】

8. 前記隔週の投与の後、前記二重特性抗体を4週間に1回投与する、実施形態6又は7記載の二重特異性抗体。

【0180】

9. 前記4週間に1回の投与が少なくとも2回の28日サイクルにわたって行われる、実施形態8に記載の二重特異性抗体。

【0181】

10. 24mg又は48mgの前記毎週の投与の前に、前記二重特異性抗体のプライミング用量を前記28日サイクルのサイクル1で投与する、実施形態4～9のいずれか1つに記載の二重特異性抗体。

10

【0182】

11. 前記プライミング用量が、24mg又は48mgの前記第1の毎週用量を投与する2週間前に投与される、実施形態10に記載の二重特異性抗体。

【0183】

12. 前記プライミング用量が0.16mgである、実施形態10又は11に記載の二重特異性抗体。

【0184】

13. 前記プライミング用量を投与した後、24mg又は48mgの前記第1の毎週用量を投与する前に、前記二重特異性抗体の中間用量を投与する、実施形態10～12のいずれか1つに記載の二重特異性抗体。

20

【0185】

14. 前記プライミング用量を1日目に投与し、前記中間用量を8日目に投与した後、サイクル1の15及び22日目に24mg又は48mgの前記第1の毎週用量を投与する、実施形態13に記載の二重特異性抗体。

【0186】

15. 前記中間用量が0.8mgである、実施形態13又は14に記載の二重特異性抗体。

【0187】

16. ゲムシタビンが2週間に1回投与される、実施形態1～15のいずれか1つに記載の二重特異性抗体。

30

【0188】

17. 前記ゲムシタビンの2週間に1回の投与が、4回の28日サイクルにわたって行われる、実施形態16に記載の二重特異性抗体。

【0189】

18. ゲムシタビンが1000mg/m²又はその等価な用量で投与される、実施形態1～17のいずれか1つに記載の二重特異性抗体。

【0190】

19. オキサリプラチンが2週間に1回投与される、実施形態1～18のいずれか1つに記載の二重特異性抗体。

40

【0191】

20. 前記オキサリプラチンの2週間に1回の投与が4回の28日サイクルにわたって行われる、実施形態1～19のいずれか1つに記載の二重特異性抗体。

【0192】

21. オキサリプラチンが100mg/m²の用量で投与される、実施形態1～20のいずれか1つに記載の二重特異性抗体。

【0193】

22. ゲムシタビン、オキサリプラチン及び前記二重特異性抗体が、同日（例えば、サイクル1～4の1日目及び15日目）に投与される、実施形態1～21のいずれか1つに記載の二重特異性抗体。

50

【0194】

23. ゲムシタビン、オキサリプラチン及び前記二重特異性抗体の投薬スケジュールが表2に示される通りである、実施形態1～22のいずれか1つに記載の二重特異性抗体。

【0195】

24. 投与が28日サイクルで行われ、

(a) 前記二重特異性抗体が、以下：

(i) サイクル1では、1日目に0.16mgのプライミング用量が投与され、8日目に0.8mgの中間用量が投与され、15及び22日目に24mgの用量が投与される；

(ii) サイクル2及び3では、1、8、15及び22日目に24mgの用量が投与される； 10

(iii) サイクル4～9では、1及び15日目に24mgの用量が投与される；並びに

(iv) サイクル10及びその後のサイクルでは、1日目に24mgの用量が投与される、

のように投与され、

(b) ゲムシタビンが、サイクル1～4の1及び15日目に投与され、

(c) オキサリプラチンが、サイクル1～4の1及び15日目に投与される、実施形態1、2及び4～23のいずれか1つに記載の二重特異性抗体。 20

【0196】

25. 投与が28日サイクルで行われ、

(a) 前記二重特異性抗体が、以下：

(i) サイクル1では、1日目に0.16mgのプライミング用量が投与され、8日目に0.8mgの中間用量が投与され、15及び22日目に48mgの用量が投与される；

(ii) サイクル2及び3では、1、8、15及び22日目に48mgの用量が投与される；

(iii) サイクル4～9では、1及び15日目に48mgの用量が投与される；並びに

(iv) サイクル10及びその後のサイクルでは、1日目に48mgの用量が投与される、 30

のように投与され、

(b) ゲムシタビンが、サイクル1～4の1及び15日目に投与され、

(c) オキサリプラチンが、サイクル1～4の1及び15日目に投与される、実施形態1及び3～23のいずれか1つに記載の二重特異性抗体。

【0197】

26. 前記二重特異性抗体が皮下投与される、実施形態1～25のいずれか1つに記載の二重特異性抗体。

【0198】

27. ゲムシタビンが静脈内投与される、実施形態1～26のいずれか1つに記載の二重特異性抗体。 40

【0199】

28. オキサリプラチンが静脈内投与される、実施形態1～27のいずれか1つに記載の二重特異性抗体。

【0200】

29. 前記二重特異性抗体、ゲムシタビン及びオキサリプラチンが連続的に投与される、実施形態1～28のいずれか1つに記載の二重特異性抗体。

【0201】

30. ゲムシタビン、オキサリプラチン及び前記二重特異性抗体が同じ日に投与される場合、ゲムシタビンが最初に投与され、オキサリプラチンが2番目に投与され、前記二重 50

特異性抗体が最後に投与される、実施形態 1 ～ 29 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0202】

31. 前記 D L B C L がダブルヒット又はトリプルヒット D L B C L である、実施形態 1 ～ 30 のいずれか 1 つに記載の二重特異性抗体。

【0203】

32. 前記 D L B C L が濾胞性リンパ腫グレード 3 B である、実施形態 1 ～ 31 のいずれか 1 つに記載の二重特異性抗体。

【0204】

33. 前記対象が少なくとも 1 回の事前治療後に再燃したことがある、実施形態 1 ～ 32 のいずれか 1 つに記載の二重特異性抗体。

【0205】

34. 前記対象が少なくとも 1 つの事前治療に対して難治性である、実施形態 1 ～ 33 のいずれか 1 つに記載の二重特異性抗体。

【0206】

35. 前記対象が自家造血幹細胞移植の前に失敗したことがある、実施形態 1 ～ 34 のいずれか 1 つに記載の二重特異性抗体。

【0207】

36. 前記対象が、年齢、パフォーマンスステータス、併存疾患及び／又は以前の治療に対する不十分な応答のために自家造血幹細胞移植に不適格である、実施形態 1 ～ 35 のいずれか 1 つに記載の二重特異性抗体。

【0208】

37. 前記対象がサイトカイン放出症候群の予防法により治療される、実施形態 1 ～ 36 のいずれか 1 つに記載の二重特異性抗体。

【0209】

38. 前記予防法がコルチコステロイドを前記対象に投与することを含む、実施形態 37 に記載の二重特異性抗体。

【0210】

39. 前記コルチコステロイドが二重特異性抗体と同日に投与される、実施形態 38 に記載の二重特異性抗体。

【0211】

40. 前記コルチコステロイドが、二重特異性抗体の投与後 2 日目、3 日目及び 4 日目に更に投与される、実施形態 39 に記載の二重特異性抗体。

【0212】

41. 前記コルチコステロイドがプレドニゾロンである、実施形態 38 ～ 40 のいずれか 1 つに記載の二重特異性抗体。

【0213】

42. 前記プレドニゾロンが、経口用量を含む 100 mg 又はその等価物の静脈内用量で投与される、実施形態 41 に記載の二重特異性抗体。

【0214】

43. 前記対象に、注射に対する反応を低下させるための前投薬を投与する、実施形態 1 ～ 42 のいずれか 1 つに記載の二重特異性抗体。

【0215】

44. 前記前投薬が抗ヒスタミン剤を含む、実施形態 43 に記載の二重特異性抗体。

【0216】

45. 前記抗ヒスタミン剤がジフェンヒドラミンである、実施形態 44 に記載の二重特異性抗体。

【0217】

46. 前記ジフェンヒドラミンが、50 mg 又はその等価物の静脈内又は経口用量で投与される、実施形態 45 に記載の二重特異性抗体。

【0218】

10

20

30

40

50

47. 前記前投薬が解熱剤を含む、実施形態43～46のいずれか1つに記載の二重特異性抗体。

【0219】

48. 前記解熱薬がアセトアミノフェンである、実施形態47に記載の二重特異性抗体。

【0220】

49. 前記アセトアミノフェンが650mg～1000mg又はその等価物の経口用量で投与される、実施形態48に記載の二重特異性抗体。

【0221】

50. 前記前投薬が二重特異性抗体と同日に投与される、実施形態43～49のいずれか1つに記載の二重特異性抗体。 10

【0222】

51. 前記予防法が28日サイクルのサイクル1で投与される、実施形態37～50のいずれか1つに記載の二重特異性抗体。

【0223】

52. 前記前投薬が28日サイクルのサイクル1で投与される、実施形態43～51のいずれか1つに記載の二重特異性抗体。

【0224】

53. 前記対象が28日サイクルのサイクル1における前記二重特異性抗体の最後の投与後にグレード1を超えるCRSを経験するとき、前記28日サイクルのサイクル2の間に前記予防法が投与される、実施形態37～52のいずれか1つに記載の二重特異性抗体。 20

【0225】

54. 前記予防法が、前のサイクルの二重特異性抗体の最後の投与において前記対象がグレード1を超えるCRSを経験するとき、後続のサイクルにおいて継続される、実施形態53に記載の二重特異性抗体。

【0226】

55. 前記前投薬が前記28日サイクルのサイクル2の間に投与される、実施形態43～54のいずれか1つに記載の二重特異性抗体。

【0227】

56. 前記前投薬が、その後のサイクルの間に投与される、実施形態55に記載の二重特異性抗体。 30

【0228】

57. 前記対象がグレード1のCRSを発症する場合、前記対象に抗生物質が投与される、実施形態1～56のいずれか1つに記載の二重特異性抗体。

【0229】

58. 前記対象がグレード2又はグレード3のCRSを発症する場合、前記対象に昇圧剤が投与される、実施形態1～56のいずれか1つに記載の二重特異性抗体。

【0230】

59. 前記対象がグレード4のCRSを発症する場合、前記対象に少なくとも2つの昇圧剤が投与される、実施形態1～56のいずれか1つに記載の二重特異性抗体。 40

【0231】

60. 前記対象がグレード2、グレード3又はグレード4のCRSを発症する場合、前記対象にトシリズマブが投与される、実施形態1～59のいずれか1つに記載の二重特異性抗体。

【0232】

61. 前記対象にステロイドが更に投与される、実施形態60に記載の二重特異性抗体。

【0233】

62. 前記ステロイドがデキサメタゾンである、実施形態61に記載の二重特異性抗体 50

。

【0234】

63. 前記ステロイドがメチルプレドニゾロンである、実施形態61に記載の二重特異性抗体。

【0235】

64. 前記対象がトシリズマブに対して難治性である場合、トシリズマブが抗IL-6抗体（例えば、シルツキシマブ）に切り替えられる、実施形態60～63のいずれか1つに記載の二重特異性抗体。

【0236】

65. 前記対象がトシリズマブに対して難治性である場合、トシリズマブがIL-1Rアンタゴニスト（例えば、アナキンラ）に切り替えられる、実施形態60～63のいずれか1つに記載の二重特異性抗体。

【0237】

66. 前記対象が腫瘍崩壊症候群（TLS）の予防法によって治療される、実施形態1～65のいずれか1つに記載の二重特異性抗体。

【0238】

67. 前記TLSの予防法が、前記二重特異性抗体の投与前に1つ以上の尿酸還元剤を投与することを含む、実施形態66に記載の二重特異性抗体。

【0239】

68. 前記1つ以上の尿酸還元剤が、ラスブリカーゼ及び／又はアロプリノールを含む、実施形態67に記載の二重特異性抗体。

【0240】

69. 前記対象が完全奏効、部分奏効、又は安定疾患を達成する、実施形態1～68のいずれか1つに記載の二重特異性抗体。

【0241】

70. (i) 前記二重特異性抗体の前記第1の抗原結合領域が、それぞれ配列番号1、2及び3に示されるアミノ酸配列を含むVHCDR1、VHCDR2及びVHCDR3と、それぞれ配列番号4、配列GTN及び配列番号5に示されるアミノ酸配列を含むVLCDDR1、VLCDDR2及びVLCDDR3とを含み、

(ii) 前記二重特異性抗体の前記第2の抗原結合領域が、それぞれ配列番号8、9及び10に示されるアミノ酸配列を含むVHCDR1、VHCDR2及びVHCDR3と、それぞれ配列番号11、配列DAS、及び配列番号12に示されるアミノ酸配列を含むVLCDDR1、VLCDDR2及びVLCDDR3とを含む、

実施形態1～69のいずれか1つに記載の二重特異性抗体。

【0242】

71. (i) 前記二重特異性抗体の前記第1の抗原結合領域が、配列番号6のアミノ酸配列を含むVH領域と、配列番号7のアミノ酸配列を含むVL領域とを含み、

(ii) 前記二重特異性抗体の前記第2の抗原結合領域が、配列番号13のアミノ酸配列を含むVH領域と、配列番号14のアミノ酸配列を含むVL領域とを含む、

実施形態1～70のいずれか1つに記載の二重特異性抗体。

【0243】

72. 前記二重特異性抗体の前記第1の結合アームがヒト化抗体に由来し、好ましくは完全長IgG1、λ（ラムダ）抗体に由来する、実施形態1～71のいずれか1つに記載の二重特異性抗体。

【0244】

73. 前記二重特異性抗体の前記第1の結合アームが、配列番号22に示されるアミノ酸配列を含むλ軽鎖定常領域を含む、実施形態72に記載の二重特異性抗体。

【0245】

74. 前記二重特異性抗体の前記第2の結合アームがヒト抗体に由来し、好ましくは完全長IgG1、κ（κ）抗体に由来する、実施形態1～73のいずれか1つに記載の二重

10

20

30

40

50

特異性抗体。

【0246】

75. 前記第2の結合アームが、配列番号23に示されるアミノ酸配列を含むκ軽鎖定常領域を含む、実施形態74に記載の二重特異性抗体。

【0247】

76. 前記二重特異性抗体が、ヒトIgG1定常領域を有する完全長抗体である、実施形態1～75のいずれか1つに記載の二重特異性抗体。

【0248】

77. 前記二重特異性抗体が、不活性Fc領域を含む、実施形態1～76のいずれか1つに記載の二重特異性抗体。

【0249】

78. 前記二重特異性抗体が第1の重鎖及び第2の重鎖を含み、前記第1の重鎖及び前記第2の重鎖の両方において、配列番号15の前記ヒトIgG1重鎖定常領域のL234、L235及びD265位に対応する位置のアミノ酸がそれぞれF、E及びAである、実施形態1～77のいずれか1つに記載の二重特異性抗体。

【0250】

79. 前記二重特異性抗体が第1の重鎖及び第2の重鎖を含み、前記第1の重鎖において、配列番号15の前記ヒトIgG1重鎖定常領域のF405に対応する位置のアミノ酸がLであり、前記第2の重鎖において、配列番号15の前記ヒトIgG1重鎖定常領域のK409に対応する位置のアミノ酸がRであるか、又はその逆である、実施形態1～78のいずれか1つに記載の二重特異性抗体。

【0251】

80. 前記二重特異性抗体が第1の重鎖及び第2の重鎖を含み、

(i) 前記第1及び第2の重鎖の両方において、配列番号15の前記ヒトIgG1重鎖定常領域のL234、L235及びD265位に対応する位置のアミノ酸がそれぞれF、E及びAであり、

(ii) 前記第1の重鎖において、配列番号15の前記ヒトIgG1重鎖定常領域のF405に対応する位置のアミノ酸がLであり、前記第2の重鎖において、配列番号15の前記ヒトIgG1重鎖定常領域のK409に対応する位置のアミノ酸がRであるか、又はその逆である、実施形態1～79のいずれか1つに記載の二重特異性抗体。

【0252】

81. 前記二重特異性抗体が、配列番号19及び20のアミノ酸配列を含む重鎖定常領域を含む、実施形態80に記載の二重特異性抗体。

【0253】

82. 前記二重特異性抗体が、それぞれ配列番号24及び25に示されるアミノ酸配列を含む重鎖及び軽鎖と、それぞれ配列番号26及び27に示されるアミノ酸配列を含む重鎖及び軽鎖とを含む、実施形態1～81のいずれか1つに記載の二重特異性抗体。

【0254】

83. 前記二重特異性抗体が、それぞれ配列番号24及び25のアミノ酸配列からなる重鎖及び軽鎖と、それぞれ配列番号26及び27のアミノ酸配列からなる重鎖及び軽鎖とを含む、実施形態1～82のいずれか1つに記載の二重特異性抗体。

【0255】

84. 前記二重特異性抗体がエプコリタマブ又はそのバイオシミラーである、実施形態1～83のいずれか1つに記載の二重特異性抗体。

【0256】

1a. ヒト対象におけるびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)を治療する方法であって、二重特異性抗体と、有効量のゲムシタビン及びオキサリプラチンとを前記対象に投与することを含み、前記二重特異性抗体が、

(i) ヒトCD3ε(イブシロン)に結合し、可変重鎖(VH)領域及び可変軽鎖(VL)領域を含む第1の抗原結合領域を含む第1の結合アームであって、前記VH領域が、

10

20

30

40

50

配列番号 6 の前記 V H 領域配列中にある C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 配列を含み、前記 V L 領域が、配列番号 7 の前記 V L 領域配列中にある C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 配列を含む、第 1 の結合アームと、

(i i) ヒト C D 2 0 に結合し、V H 領域及び V L 領域を含む第 2 の抗原結合領域を含む第 2 の結合アームであって、前記 V H 領域が、配列番号 1 3 の前記 V H 領域配列中にある C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 配列を含み、前記 V L 領域が、配列番号 1 4 の前記 V L 領域配列中にある C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 配列を含む、第 2 の結合アームと、を含み、

前記二重特異性抗体が、2 4 m g 又は 4 8 m g の用量で投与されゲムシタビン、オキサリプラチン、及び前記二重特異性抗体が 2 8 日サイクルで投与される、方法。

10

【 0 2 5 7 】

2 a . 前記二重特異性抗体を 2 4 m g の用量で投与する、実施形態 1 a に記載の方法。

【 0 2 5 8 】

3 a . 前記二重特異性抗体を 4 8 m g の用量で投与する、実施形態 1 a に記載の方法。

【 0 2 5 9 】

4 a . 前記二重特異性抗体を週に 1 回投与する（毎週の投与）、実施形態 1 a ～ 3 a のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 2 6 0 】

5 a . 2 4 m g 又は 4 8 m g の前記毎週の投与が、2 . 5 回の 2 8 日サイクルにわたって行われる、実施形態 4 a に記載の方法。

20

【 0 2 6 1 】

6 a . 前記毎週の投与の後、前記二重特異性抗体を 2 週間に 1 回投与する（隔週の投与）、実施形態 4 a 又は 5 a に記載の方法。

【 0 2 6 2 】

7 a . 前記隔週の投与が 6 回の 2 8 日サイクルで行われる、実施形態 6 a に記載の方法。

【 0 2 6 3 】

8 a . 前記隔週の投与の後、前記二重特異性抗体を 4 週間に 1 回投与する、実施形態 6 a 又は 7 a に記載の方法。

【 0 2 6 4 】

9 a . 前記 4 週間に 1 回の投与が、少なくとも 2 回の 2 8 日サイクルにわたって行われる、実施形態 8 a に記載の方法。

30

【 0 2 6 5 】

1 0 a . 2 4 m g 又は 4 8 m g の前記毎週の投与の前に、前記二重特異性抗体のプライミング用量を前記 2 8 日サイクルのサイクル 1 で投与する、実施形態 4 a ～ 9 a のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 2 6 6 】

1 1 a . 前記プライミング用量が、2 4 m g 又は 4 8 m g の前記第 1 の毎週用量を投与する 2 週間前に投与される、実施形態 1 0 a に記載の方法。

【 0 2 6 7 】

1 2 a . 前記プライミング用量が 0 . 1 6 m g である、実施形態 1 0 a 又は 1 1 a に記載の方法。

40

【 0 2 6 8 】

1 3 a . 前記プライミング用量を投与した後、2 4 m g 又は 4 8 m g の前記第 1 の毎週用量を投与する前に、前記二重特異性抗体の中間用量を投与する、実施形態 1 0 a ～ 1 2 a のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 2 6 9 】

1 4 a . 前記プライミング用量を 1 日目に投与し、前記中間用量を 8 日目に投与した後、サイクル 1 の 1 5 及び 2 2 日目に 2 4 m g 又は 4 8 m g の前記第 1 の毎週用量を投与する、実施形態 1 3 a に記載の方法。

50

【0270】

15 a. 前記中間用量が 0.8 mg である、実施形態 13 a 又は 14 a に記載の方法。

【0271】

16 a. ゲムシタビンが 2 週間に 1 回投与される、実施形態 1 a ～ 15 a のいずれか 1 つに記載の方法。

【0272】

17 a. 前記 2 週間に 1 回のゲムシタビンの投与が、4 回の 28 日サイクルにわたって行われる、実施形態 16 a に記載の方法。

【0273】

18 a. ゲムシタビンが $1000 \text{ mg} / \text{m}^2$ 又はその等価な用量で投与される、実施形態 1 a ～ 17 a のいずれか 1 つに記載の方法。 10

【0274】

19 a. オキサリプラチンが 2 週間に 1 回投与される、実施形態 1 a ～ 18 a のいずれか 1 つに記載の方法。

【0275】

20 a. 前記 2 週間に 1 回のオキサリプラチンの投与が 4 回の 28 日サイクルにわたって行われる、実施形態 1 a ～ 19 a のいずれか 1 つに記載の方法。

【0276】

21 a. オキサリプラチンが $100 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で投与される、実施形態 1 a ～ 20 a のいずれか 1 つに記載の方法。 20

【0277】

22 a. ゲムシタビン、オキサリプラチン及び前記二重特異性抗体が同日（例えば、サイクル 1 ～ 4 の 1 日目及び 15 日目）に投与される、実施形態 1 a ～ 21 a のいずれか 1 つに記載の方法。

【0278】

23 a. ゲムシタビン、オキサリプラチン及び前記二重特異性抗体の投薬スケジュールが表 2 に示す通りである、実施形態 1 a ～ 22 a のいずれか 1 つに記載の方法。

【0279】

24 a. 投与が 28 日サイクルで行われ、

(a) 前記二重特異性抗体が、以下：

(i) サイクル 1 では、1 日目に 0.16 mg のプライミング用量が投与され、8 日目に 0.8 mg の中間用量が投与され、15 及び 22 日目に 2.4 mg の用量が投与される；

(ii) サイクル 2 及び 3 では、1、8、15 及び 22 日目に 2.4 mg の用量が投与される；

(iii) サイクル 4 ～ 9 では、1 及び 15 日目に 2.4 mg の用量が投与される；並びに

(iv) サイクル 10 及びその後のサイクルでは、1 日目に 2.4 mg の用量が投与される、

のように投与され、

(b) ゲムシタビンが、サイクル 1 ～ 4 の 1 及び 15 日目に投与され、

(c) オキサリプラチンが、サイクル 1 ～ 4 の 1 及び 15 日目に投与される、実施形態 1 a、2 a、及び 4 a ～ 23 a のいずれか 1 つに記載の方法。

【0280】

25 a. 投与が 28 日サイクルで行われ、

(a) 前記二重特異性抗体が、以下：

(i) サイクル 1 では、1 日目に 0.16 mg のプライミング用量が投与され、8 日目に 0.8 mg の中間用量が投与され、15 及び 22 日目に 4.8 mg の用量が投与される；

(ii) サイクル 2 及び 3 では、1、8、15 及び 22 日目に 4.8 mg の用量が投与 50

される；

(i i i) サイクル 4 ～ 9 では、 1 及び 1 5 日目に 4 8 m g の用量が投与される；並びに

(i v) サイクル 1 0 及びその後のサイクルでは、 1 日目に 4 8 m g の用量が投与される、

のように投与され、

(b) ゲムシタビンが、サイクル 1 ～ 4 の 1 及び 1 5 日目に投与され、

(c) オキサリプラチンが、サイクル 1 ～ 4 の 1 及び 1 5 日目に投与される、実施形態 1 及び 3 a ～ 2 3 a のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 2 8 1 】

2 6 a . 前記二重特異性抗体が皮下投与される、実施形態 1 a ～ 2 5 a のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 2 8 2 】

2 7 a . ゲムシタビンが静脈内投与される、実施形態 1 a ～ 2 6 a のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 2 8 3 】

2 8 a . オキサリプラチンが静脈内投与される、実施形態 1 ～ 2 7 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 2 8 4 】

2 9 a . 前記二重特異性抗体、ゲムシタビン及びオキサリプラチンが連続的に投与される、実施形態 1 a ～ 2 8 a のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 2 8 5 】

3 0 a . ゲムシタビン、オキサリプラチン及び前記二重特異性抗体が同じ日に投与される場合、ゲムシタビンが最初に投与され、オキサリプラチンが 2 番目に投与され、前記二重特異性抗体が最後に投与される、実施形態 1 a ～ 2 9 a のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 2 8 6 】

3 1 a . 前記 D L B C L がダブルヒット又はトリプルヒット D L B C L である、実施形態 1 a ～ 3 0 a のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 2 8 7 】

3 2 a . 前記 D L B C L が濾胞性リンパ腫グレード 3 B である、実施形態 1 a ～ 3 1 a のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 2 8 8 】

3 3 a . 前記対象が、少なくとも 1 つの事前治療後に再燃したことがある、実施形態 1 a ～ 3 2 a のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 2 8 9 】

3 4 a . 前記対象が少なくとも 1 つの事前治療に対して難治性である、実施形態 1 a ～ 3 3 a のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 2 9 0 】

3 5 a . 前記対象が、以前の自家造血幹細胞移植に失敗したことがある、実施形態 1 a ～ 3 4 a のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 2 9 1 】

3 6 a . 前記対象が、年齢、パフォーマンスステータス、併存疾患及び／又は以前の治療に対する不十分な応答のために自家造血幹細胞移植に不適格である、実施形態 1 a ～ 3 5 a のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 2 9 2 】

3 7 a . 前記対象がサイトカイン放出症候群の予防法により治療される、実施形態 1 a ～ 3 6 a のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 2 9 3 】

3 8 a . 前記予防法がコルチコステロイドを前記対象に投与することを含む、実施形態 3 7 a に記載の方法。

10

20

30

40

50

【0294】

39a. 前記コルチコステロイドが二重特異性抗体と同日に投与される、実施形態38aに記載の方法。

【0295】

40a. 前記コルチコステロイドが、二重特異性抗体の投与後2日目、3日目及び4日目に更に投与される、実施形態39aに記載の方法。

【0296】

41a. 前記コルチコステロイドがプレドニゾロンである、実施形態38a～40aのいずれか1つに記載の方法。

【0297】

42a. 前記プレドニゾロンが、経口用量を含む100mg又はその等価物の静脈内用量で投与される、実施形態41aに記載の方法。

【0298】

43a. 前記対象に、注射に対する反応を低下させるための前投薬を投与する、実施形態1a～42aのいずれか1つに記載の方法。

【0299】

44a. 前記前投薬が抗ヒスタミン剤を含む、実施形態43aに記載の方法。

【0300】

45a. 前記抗ヒスタミン剤がジフェンヒドラミンである、実施形態44aに記載の方法。

【0301】

46a. 前記ジフェンヒドラミンが、50mg又はその等価物の静脈内又は経口用量で投与される、実施形態45aに記載の方法。

【0302】

47a. 前記前投薬が解熱剤を含む、実施形態43a～46aのいずれか1つに記載の方法。

【0303】

48a. 前記解熱薬がアセトアミノフェンである、実施形態47aに記載の方法。

【0304】

49a. 前記アセトアミノフェンが650mg～1000mg又はその等価物の経口用量で投与される、実施形態48aに記載の方法。

【0305】

50a. 前記前投薬が二重特異性抗体と同日に投与される、実施形態43a～49aのいずれか1つに記載の方法。

【0306】

51a. 前記予防法が28日サイクルのサイクル1で投与される、実施形態37a～50aのいずれか1つに記載の方法。

【0307】

52a. 前記前投薬が28日サイクルのサイクル1で投与される、実施形態43a～51aのいずれか1つに記載の方法。

【0308】

53a. 前記対象が28日サイクルのサイクル1における前記二重特異性抗体の最後の投与後にグレード1を超えるCRSを経験するとき、前記28日サイクルのサイクル2の間に前記予防法が投与される、実施形態37a～52aのいずれか1つに記載の方法。

【0309】

54a. 前記予防法が、前のサイクルの二重特異性抗体の最後の投与において前記対象がグレード1を超えるCRSを経験するとき、後続のサイクルにおいて継続される、実施形態53aに記載の方法。

【0310】

55a. 前記前投薬が前記28日サイクルのサイクル2の間に投与される、実施形態4

10

20

30

40

50

3 a～5 4 a のいずれか 1 つに記載の方法。

【0 3 1 1】

5 6 a . 前記前投薬が、その後のサイクルの間に投与される、実施形態 5 5 a に記載の方法。

【0 3 1 2】

5 7 a . 前記対象がグレード 1 の C R S を発症する場合、前記対象に抗生物質が投与される、実施形態 1 a～5 6 a のいずれか 1 つに記載の方法。

【0 3 1 3】

5 8 a . 前記対象がグレード 2 又はグレード 3 の C R S を発症する場合、前記対象に昇圧剤が投与される、実施形態 1 a～5 6 a のいずれか 1 つに記載の方法。

【0 3 1 4】

5 9 a . 前記対象がグレード 4 の C R S を発症する場合、前記対象に少なくとも 2 つの昇圧剤が投与される、実施形態 1 a～5 6 a のいずれか 1 つに記載の方法。

【0 3 1 5】

6 0 a . 前記対象がグレード 2、グレード 3 又はグレード 4 の C R S を発症する場合、前記対象にトシリズマブが投与される、実施形態 1 a～5 9 a のいずれか 1 つに記載の方法。

【0 3 1 6】

6 1 a . 前記対象にステロイドが更に投与される、実施形態 6 0 a に記載の方法。

【0 3 1 7】

6 2 a . 前記ステロイドがデキサメタゾンである、実施形態 6 1 a に記載の方法。

【0 3 1 8】

6 3 a . 前記ステロイドがメチルプレドニゾロンである、実施形態 6 1 a に記載の方法。

【0 3 1 9】

6 4 a . 前記対象がトシリズマブに対して難治性である場合、トシリズマブが抗 I L - 6 抗体（例えば、シルツキシマブ）に切り替えられる、実施形態 6 0 a～6 3 a のいずれか 1 つに記載の方法。

【0 3 2 0】

6 5 a . 前記対象がトシリズマブに対して難治性である場合、トシリズマブが I L - 1 R アンタゴニスト（例えば、アナキンラ）に切り替えられる、実施形態 6 0 a～6 3 a のいずれか 1 つに記載の方法。

【0 3 2 1】

6 6 a . 前記対象が腫瘍崩壊症候群（T L S）の予防法によって治療される、実施形態 1 a～6 5 a のいずれか 1 つに記載の方法。

【0 3 2 2】

6 7 a . 前記 T L S の予防法が、前記二重特異性抗体の投与前に 1 つ以上の尿酸還元剤を投与することを含む、実施形態 6 6 a に記載の方法。

【0 3 2 3】

6 8 a . 前記 1 つ以上の尿酸還元剤が、ラスブリカーゼ及び／又はアロプリノールを含む、実施形態 6 7 a に記載の方法。

【0 3 2 4】

6 9 a . 前記対象が完全奏効、部分奏効、又は安定疾患を達成する、実施形態 1 a～6 8 a のいずれか 1 つに記載の方法。

【0 3 2 5】

7 0 a . (i) 前記二重特異性抗体の前記第 1 の抗原結合領域が、それぞれ配列番号 1、2 及び 3 に示されるアミノ酸配列を含む V H C D R 1、V H C D R 2 及び V H C D R 3 と、それぞれ配列番号 4、配列 G T N 及び配列番号 5 に示されるアミノ酸配列を含む V L C D R 1、V L C D R 2 及び V L C D R 3 とを含み、

(i i) 前記二重特異性抗体の前記第 2 の抗原結合領域が、それぞれ配列番号 8、9 及

10

20

30

40

50

び 10 に示されるアミノ酸配列を含む V H C D R 1、V H C D R 2 及び V H C D R 3 と、それぞれ配列番号 11、配列 D A S、及び配列番号 12 に示されるアミノ酸配列を含む V L C D R 1、V L C D R 2 及び V L C D R 3 とを含む、

実施形態 1 a ～ 69 a のいずれか 1 つに記載の方法。

【0326】

71 a. (i) 前記二重特異性抗体の前記第 1 の抗原結合領域が、配列番号 6 のアミノ酸配列を含む V H 領域と、配列番号 7 のアミノ酸配列を含む V L 領域とを含み、

(i i) 前記二重特異性抗体の前記第 2 の抗原結合領域が、配列番号 13 のアミノ酸配列を含む V H 領域と、配列番号 14 のアミノ酸配列を含む V L 領域とを含む、

実施形態 1 a ～ 70 a のいずれか 1 つに記載の方法。

10

【0327】

72 a. 前記二重特異性抗体の前記第 1 の結合アームがヒト化抗体に由来し、好ましくは完全長 I g G 1、λ (ラムダ) 抗体に由来する、実施形態 1 a ～ 71 a のいずれか 1 つに記載の方法。

【0328】

73 a. 前記二重特異性抗体の前記第 1 の結合アームが、配列番号 22 に示されるアミノ酸配列を含む λ 軽鎖定常領域を含む、実施形態 72 a に記載の方法。

【0329】

74 a. 前記二重特異性抗体の前記第 2 の結合アームがヒト抗体に由来し、好ましくは完全長 I g G 1、κ (カッパ) 抗体に由来する、実施形態 1 a ～ 73 a のいずれか 1 つに記載の方法。

20

【0330】

75 a. 前記第 2 の結合アームが、配列番号 23 に示されるアミノ酸配列を含む κ 軽鎖定常領域を含む、実施形態 74 a に記載の方法。

【0331】

76 a. 前記二重特異性抗体が、ヒト I g G 1 定常領域を有する完全長抗体である、実施形態 1 a ～ 75 a のいずれか 1 つに記載の方法。

【0332】

77 a. 前記二重特異性抗体が不活性 F c 領域を含む、実施形態 1 a ～ 76 a のいずれか 1 つに記載の方法。

30

【0333】

78 a. 前記二重特異性抗体が第 1 の重鎖及び第 2 の重鎖を含み、前記第 1 の重鎖及び前記第 2 の重鎖の両方において、配列番号 15 の前記ヒト I g G 1 重鎖定常領域の L 234、L 235 及び D 265 位に対応する位置のアミノ酸がそれぞれ F、E 及び A である、実施形態 1 a ～ 77 a のいずれか 1 つに記載の方法。

【0334】

79 a. 前記二重特異性抗体が第 1 の重鎖及び第 2 の重鎖を含み、前記第 1 の重鎖において、配列番号 15 の前記ヒト I g G 1 重鎖定常領域の F 405 に対応する位置のアミノ酸が L であり、前記第 2 の重鎖において、配列番号 15 の前記ヒト I g G 1 重鎖定常領域の K 409 に対応する位置のアミノ酸が R であるか、又はその逆である、実施形態 1 a ～ 78 a のいずれか 1 つに記載の方法。

40

【0335】

80 a. 前記二重特異性抗体が第 1 の重鎖及び第 2 の重鎖を含み、

(i) 前記第 1 及び第 2 の重鎖の両方において、配列番号 15 の前記ヒト I g G 1 重鎖定常領域の L 234、L 235 及び D 265 位に対応する位置のアミノ酸がそれぞれ F、E 及び A であり、

(i i) 前記第 1 の重鎖において、配列番号 15 の前記ヒト I g G 1 重鎖定常領域の F 405 に対応する位置のアミノ酸が L であり、前記第 2 の重鎖において、配列番号 15 の前記ヒト I g G 1 重鎖定常領域の K 409 に対応する位置のアミノ酸が R であるか、又はその逆である、実施形態 1 a ～ 79 a のいずれか 1 つに記載の方法。

50

【0336】

81a. 前記二重特異性抗体が、配列番号19及び20のアミノ酸配列を含む重鎖定常領域を含む、実施形態80aに記載の方法。

【0337】

82a. 前記二重特異性抗体が、それぞれ配列番号24及び25に示されるアミノ酸配列を含む重鎖及び軽鎖と、それぞれ配列番号26及び27に示されるアミノ酸配列を含む重鎖及び軽鎖とを含む、実施形態1a～81aのいずれか1つに記載の方法。

【0338】

83a. 前記二重特異性抗体が、それぞれ配列番号24及び25のアミノ酸配列からなる重鎖及び軽鎖と、それぞれ配列番号26及び27のアミノ酸配列からなる重鎖及び軽鎖とを含む、実施形態1a～82aのいずれか1つに記載の方法。

【0339】

84a. 前記二重特異性抗体がエプコリタマブ又はそのバイオシミラーである、実施形態1～83のいずれか1つに記載の方法。

【0340】

本開示は、以下の実施例によって更に説明されるが、これは更なる限定として解釈されるべきではない。本出願を通して引用される全ての図及び全ての参考文献、Genbank配列、雑誌刊行物、特許及び公開特許出願の内容は、参照により本明細書に明示的に組み込まれる。

【0341】

[実施例]

Duobody-CD3xCD20

Duobody-CD3xCD20は、T細胞抗原CD3及びB細胞抗原CD20を認識するbsAbである。Duobody-CD3xCD20は、CD20発現細胞の強力なT細胞媒介殺傷を引き起こす。Duobody-CD3xCD20は、規則的なIgG1構造を有する。

【0342】

2つの親抗体、IgG1-CD3-FEAL、それぞれ配列番号24及び25に記載の重鎖及び軽鎖配列を有するヒト化IgG1λ、CD3ε特異的抗体、並びにそれぞれ配列番号26及び27に記載の重鎖及び軽鎖配列を有するヒトIgG1κCD20特異的抗体7D8に由来するIgG1-CD20-FEARを、別々の生物学的中間体として製造した。各親抗体は、Duobody分子の生成に必要なCH3ドメイン中の相補的突然変異の1つを含有する（それぞれF405L及びK409R）。親抗体は、Fc領域に3つの更なる変異を含んでいた（L234F、L235E及びD265A；FEA）。標準的な浮遊細胞培養及び精製技術を使用して、哺乳動物チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞株において親抗体を産生した。その後、Duobody-CD3xCD20を、制御されたFabアーム交換（cFAE）プロセスによって製造した（Labrijn et al. 2013, Labrijn et al. 2014, Gramer et al. 2013）。親抗体を混合し、制御された還元条件に供する。これは、再酸化下で再集合する親抗体の分離をもたらす。このようにして、Duobody-CD3xCD20の高純度調製物（約93～95%）を得た。更にポリッシュ（polishing）／精製した後、純度100%に近い最終生成物を得た。Duobody-CD3xCD20濃度を、理論吸光係数 $\epsilon = 1.597 \text{ mL} \cdot \text{mg}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ を使用して、280nmでの吸光度によって測定した。最終生成物を4℃で保存した。本製品は、エプコリタマブの国際商標名を有する。

【0343】

エプコリタマブは、皮下（SC）注射用溶液の濃縮物として供給される、無色～わずかに黄色の滅菌透明溶液として調製される（5mg/mL又は60mg/mL）。エプコリタマブは、緩衝液及び等張化剤を含有する。製剤化された製品中の全ての賦形剤及びその量は、皮下注射製品について薬学的に許容され得る。適切な用量は、皮下注射に対して約

10

20

30

40

50

1 m L の体積に再構成される。

【0344】

【実施例1】

自家幹細胞移植（A S C T）に不適格な再燃性又は難治性（R / R）D L B C L の治療のための標準治療 G e m O x と組み合わせたエブコリタマブのフェーズ 1 b 非盲検安全性及び有効性試験

年齢、P S 又は併存疾患のために A S C T に適格でない R / R D L B C L を有する対象において、ゲムシタビン及びオキサリプラチン（G e m O x）の標準治療レジメンと組み合わせたエブコリタマブの安全性、忍容性、P K、薬力学／バイオマーカー、免疫原性及び予備的有効性を評価するために、非盲検、2 パート（用量漸増及び拡大）の多施設介入試験を実施する。

10

【0345】

エブコリタマブを用いた進行中の臨床試験の概要

単剤療法としてのエブコリタマブは、現在、再発性／難治性（R / R）B - N H L の治療について臨床試験中である（C l i n i c a l T r i a l s . g o v 識別子：N C T 0 3 6 2 5 0 3 7）。予備的データは、R / R B - N H L 患者において、6 0 m g を含む少なくとも 4 8 m g までの用量で薬物が忍容性であり、用量制限毒性は報告されていないことを示唆している。

【0346】

目的

20

用量漸増

用量漸増パートの主な目的は、G e m O x（エンドポイント：用量制限毒性（D L T）の出現、有害事象（A E）の出現及び重症度、実験値の変化の出現及び重症度、並びに用量中断及び遅延の出現）と組み合わせたエブコリタマブの安全性及び忍容性を評価することである。

【0347】

用量漸増パートの副次的な目的には、エブコリタマブの P K 特性を特徴付けること（エンドポイント：クリアランス、分布容積、A U C 0 - l a s t、A U C 0 - x、C m a x、T m a x、投与前値及び半減期を含む P K パラメータ）、エブコリタマブの有効性及び作用機序に関連する薬力学マーカーを評価すること（エンドポイント：血液試料及び腫瘍内の薬力学マーカー）、免疫原性を評価すること（エンドポイント：エブコリタマブに対する抗薬物抗体（A D A）の出現）、並びに G e m O x と組み合わせたエブコリタマブの予備的抗腫瘍活性を評定すること（エンドポイント：L u g a n o 基準及び L Y R I C による全奏効率（O R R）、L u g a n o 基準及び L Y R I C による奏効期間（D O R）、L u g a n o 基準及び L Y R I C による奏効に至るまでの期間（T T R）、L u g a n o 基準及び L Y R I C による無増悪生存期間（P F S）、全生存期間（O S）、次の抗リンパ腫療法（T T N T）までの期間、並びに微小残存病変（M R D）陰性の割合及び期間）が含まれる。

30

【0348】

用量漸増パートの探索目的には、エブコリタマブに対する臨床応答を予測する潜在的なバイオマーカーを評定することが含まれる（エンドポイント：治療前及び治療中の C D 3、C D 2 0 及び他の分子／表現型マーカー、D N A 変異状態、及び遺伝子プロファイル）。

40

【0349】

拡大

拡大パートの主な目的は、G e m O x（エンドポイント：L u g a n o 基準による O R R）と組み合わせたエブコリタマブの予備的抗腫瘍活性を評定することである。

【0350】

拡大パートの副次的な目的には、G e m O x と組み合わせたエブコリタマブの予備的抗腫瘍活性を評価すること（エンドポイント：L u g a n o 基準及び L Y

50

R I CによるD O R、L u g a n o基準及びL Y R I CによるT T R、L u g a n o基準及びL Y R I CによるP F S、L Y R I CによるO R R、O S、T T N T、並びに微小残存病変（M R D）陰性の割合及び持続期間）、G e m O xと組み合わせたエブコリタマブの安全性及び忍容性を更に評価すること（エンドポイント：実験値の変化の出現及び重症度、並びに用量中断及び遅延の出現）、エブコリタマブのP K特性を特徴付けること（クリアランス、分布容積、A U C 0 - l a s t、A U C 0 - x、C m a x、T m a x、投与前値及び半減期を含むP Kパラメータ）、エブコリタマブの有効性及び作用機序に関連する薬力学マーカーを評価すること（エンドポイント：血液試料及び腫瘍内の薬力学マーカー）、並びに免疫原性を評価すること（エンドポイント：エブコリタマブへのA D Aの出現）が含まれる。

10

【0351】

拡大パートの探索目的には、エブコリタマブに対する臨床応答を予測する潜在的なバイオマーカーを評定すること（エンドポイント：腫瘍におけるC D 2 0の発現、分子及び遺伝子腫瘍マーカーの評価、免疫集団、腫瘍及び血液における表現型及び機能、並びにD N A突然変異状態及び遺伝子プロファイル）、及び患者報告の転帰（P R O）を評価すること（エンドポイント：F A C T - L y mによって評価されるリンパ腫症状及び全身健康状態の変化）が含まれる。

【0352】

研究計画の概要

試験は、用量漸増（パート1）及び拡大（パート2）の2つのパートで行われる。対象は1つのパートのみに参加する。全体的な試験設計の概略図を図1に示す。両パートは、スクリーニング期間、治療期間、安全性追跡調査期間及び生存追跡調査期間からなる。

20

【0353】

用量漸増（パート1）及び拡大（パート2）

パート1の用量漸増は、G e m O xと組み合わせたエブコリタマブの初期安全性、忍容性、及び臨床活性を評定する。エブコリタマブは、3人の対象のコホートにおいてG e m O xと組み合わせて最初に投与される。D L Tを最初の28日間に評価する。最初の3人の対象において観察されたD L Tの数に応じて、G e m O xと組み合わせたエブコリタマブ（全用量：48mg又は24mg）の投与を、図2に示されるように更に3人の対象において行う。

30

【0354】

パート2では、エブコリタマブは、G e m O xと組み合わせて（用量漸増パートで決定された投薬レジメンで）投与される。増殖には、安全性、忍容性、P K、薬力学及び免疫原性データに加えて、組み合わせの予備的臨床活性を評価するために20人の対象が含まれる。

【0355】

パート1及びパート2の両方において、エブコリタマブは、以下のように、疾患の進行又は許容できない毒性が生じるまで、G e m O xと組み合わせて皮下（S C）注射（24mg又は48mg；ステップアップ投薬）として投与される。

40

【表 2】

表 2:投薬スケジュール

サイクル数 (28 日サイクル)	エプコリタマブ	ゲムシタビン	オキサリプラチン
1	QW、ステップアップ投 薬	Q2W	Q2W
2-3	QW	Q2W	Q2W
4	Q2W	Q2W	Q2W
5-9	Q2W	-	-
10+	Q4W	-	-

QW:1 週間に 1 回(1、8、15 及び 22 日目)、Q2W:2 週間に 1 回(1 及び 8 日目)、Q4W:4 週間に 1 回(1 日目)

10

【0356】

CRS の可能性を軽減するために、エプコリタマブにステップアップ投薬法を使用する：サイクル 1 の 1 日目でのプライミング用量（0.16 mg）、その後、サイクル 1 の 8 日目での中間用量（0.8 mg）、サイクル 1 の 15 及び 22 日目での全用量（24 mg 又は 48 mg）、及びその後のサイクルでの全用量（サイクル 2～3 の QW、サイクル 4～9 の Q2W、及び後続のサイクルの Q4W）。ゲムシタビン（1000 mg/m²）を、サイクル 1～4 の間、2 週間に 1 回（Q2W）静脈内投与する。オキサリプラチン（100 mg/m²）を、サイクル 1～4 の間、2 週間に 1 回（Q2W）静脈内投与する。

20

【0357】

治療の順序は以下の通りである：

【表 3】

表 3.治療投与順序

投薬順序	治療	用量
1	ゲムシタビン	1000 mg/m ²
2	オキサリプラチン	100 mg/m ²
前投薬	前投薬	表 4 に記載される通り
3	エプコリタマブ	24mg 又は 48mg

30

【0358】

選択基準

1. 対象は少なくとも 18 歳でなければならない。

【0359】

2. 0、1、又は 2 の ECOG PS スコア

3. 代表的な腫瘍生検での CD20 陽性 NHL

4. CT 又は MRI 上で 1 つ以上の測定可能なリンパ節病変（長軸 > 1.5 cm 及び短軸 > 1.0 cm）又は 1 つ以上の測定可能なリンパ節外病変（長軸 > 1.0 cm）として定義される測定可能な疾患

40

5. 以下のように定義されるスクリーニングで許容される臓器機能：

a. ANC $\geq 1.0 \times 10^9 / L$ （増殖因子の使用は許容される）

b. 血小板数 $> 75 \times 10^9 / L$ 、又は骨髓浸潤若しくは脾腫の場合は $\geq 50 \times 10^9 / L$

c. ALT レベルが ULN の 2.5 倍以下

d. 総ビリルビン値 $\leq 2 \times ULN$

e. eGFR $> 50 mL / 分$ （Cockcroft-Gault 式による）

f. PT、INR 及び aPTT $\leq 1.5 \times ULN$ （抗凝固薬を投与していない場合）

6. 2016 WHO 分類による文書化された DLBCL（CLL を除く、低悪性度リ

50

ンパ腫からデノボ又は組織学的に形質転換されたもの)であって、以下を含む：

a. DLBCL、NOS

b. 「ダブルヒット」又は「トリプルヒット」DLBCL (WHO 2016では、MYCと、BCL2及び／又はBCL6転座を伴うHGBCLとして技術的に分類される) - 他のダブルヒット／トリプルヒットリンパ腫は適格ではない

c. FLグレード3B

7. 少なくとも1つの事前治療に対して再燃又は難治性

8. 以前の自家造血幹細胞移植 (HSCT) に失敗したか、又は年齢、パフォーマンスステータス、併存疾患及び／又は以前の治療に対する不十分な応答のために自家HSCTについて不適格であるかのいずれか

9. GemOxを受けるのに適格である。

【0360】

除外基準

1. GemOxレジメンにおける個々の薬物のいずれかに対する禁忌

2. 抗CD20 mAb療法に対する重度のアレルギー反応若しくはアナフィラキシー反応の病歴、又はエブコリタマブの任意の成分若しくは賦形剤に対する既知のアレルギー若しくは不耐性

3. CD3及びCD20を標的とする二重特異性抗体による事前の治療

4. エブコリタマブの初回投与前4週間以内の化学療法、放射線療法、又は大手術

5. エブコリタマブの初回投与前の4週間以内又は5半減期のいずれか長い方の期間内の治験薬による治療

6. エブコリタマブの初回投与前30日以内のCAR-T療法による治療

7. エブコリタマブの初回投与前の2週間以内のコルチコステロイドの累積投与量 $\geq 140\text{ mg}$ のプレドニゾン又は等価物

8. エブコリタマブの初回投与前28日以内の生ワクチンによるワクチン接種

9. 以下を含む臨床的に重要な心臓疾患：

a. エブコリタマブの初回投与前1年以内の心筋梗塞、又は心機能に関連する若しくは影響を及ぼす不安定な若しくは制御されない疾患／状態（例えば、不安定狭心症、うっ血性心不全、ニューヨーク心臓病学会クラスIII～IV）、不整脈（CTCAEバージョン4グレード2以上）、又は臨床的に有意なECG異常

b. ベースラインQTcf $> 470\text{ msec}$ を示す12誘導ECGのスクリーニング

10. プロトコルの遵守又は結果の解釈に影響を及ぼし得る有意で制御されない合併症の証拠

11. 試験登録時の既知の活性細菌、ウイルス、真菌、マイコバクテリア、寄生虫又は他の感染症（爪床の真菌感染症を除く）又はエブコリタマブの初回投与前2週間以内の有意な感染症

12. 脳のMRI／CTスキャンによって確認され、臨床的に示される場合は腰椎穿刺によって確認される、スクリーニング時のリンパ腫によるCNSリンパ腫又は既知のCNS関与

13. 急性又は慢性感染を示すB型肝炎ウイルス又はC型肝炎ウイルスの活性陽性検査

14. HIV抗体陽性の病歴、又はスクリーニングでHIVについて陽性の検査

15. HTLV-1についての陽性検査結果

16. 活動性又は潜在性結核の疑い

17. 以下を除く、包括診断以外の過去又は現在の悪性腫瘍：

a. ステージ1B以下の子宮頸癌

b. 非浸潤性基底細胞又は扁平上皮皮膚癌

c. 非浸潤性表在性膀胱癌

d. 現在のPSAレベルが 0.1 ng/mL 未満の前立腺癌

e. CRの持続期間が2年を超える任意の治療可能な癌

18. 神経障害 $>$ グレード1

10

20

30

40

50

19. 妊娠中、授乳中、又はこの試験に登録されている間若しくはエプコリタマブの最後の投与後12ヶ月以内に妊娠する予定の女性

20. この試験に登録している間又はエプコリタマブの最後の投与後12ヶ月以内に子供を出産する予定の男性

21. 対象は、参加が対象にとって最良の利益にならない（例えば、健康な状態を損なう）、又はプロトコルで指定された評定を妨げる、制限する、若しくは混乱させる可能性がある任意の状態を有する。

【0361】

CRS 予防法

エプコリタマブの各用量について潜在的CRSからの症状の重症度を軽減／予防するために、コルチコステロイドの4日間の投与が行われる。2サイクル目以降のエプコリタマブの投与の場合、コルチコステロイドによるCRS予防法は任意である。コルチコステロイドの投与は、推奨される用量又は等価物を用いて静脈内経路又は経口経路のいずれかであり得る。

10

20

30

40

50

【表 4】

表 4.前投薬及び CRS 予防法

			コルチコステロイド	抗ヒスタミン薬	解熱薬
サイクル 1	1 回目のエブコリタマブ投与(プライミング用量)	1 日目*	プレドニゾロン 100mg IV(又は経口用量を含む等価物)	ジフェンヒドラミン 50mg、IV 又は経口 (PO)(又は等価物)	パラセタモール(アセトアミノフェン)650~1000mg PO(又は等価物)
		2 日目	プレドニゾロン 100mg IV(又は経口用量を含む等価物)		
		3 日目	プレドニゾロン 100mg IV(又は経口用量を含む等価物)		
		4 日目	プレドニゾロン 100mg IV(又は経口用量を含む等価物)		
	2 回目のエブコリタマブ投与(中間用量)	8 日目*	プレドニゾロン 100mg IV(又は経口用量を含む等価物)	ジフェンヒドラミン 50mg、IV 又は経口 (PO)(又は等価物)	パラセタモール(アセトアミノフェン)650~1000mg PO(又は等価物)
		9 日目	プレドニゾロン 100mg IV(又は経口用量を含む等価物)		
		10 日目	プレドニゾロン 100mg IV(又は経口用量を含む等価物)		
		11 日目	プレドニゾロン 100mg IV(又は経口用量を含む等価物)		
	3 回目のエブコリタマブ投与(全用量)	15 日目*	少なくともプレドニゾロン 100mg IV(又は経口用量を含む等価物)	ジフェンヒドラミン 50mg、IV 又は経口 (PO)(又は等価物)	パラセタモール(アセトアミノフェン)650~1000mg PO(又は等価物)
		16 日目	少なくともプレドニゾロン 100mg IV(又は経口用量を含む等価物)		
		17 日目	少なくともプレドニゾロン 100mg IV(又は経口用量を含む等価物)		
		18 日目	プレドニゾロン 100mg IV(又は経口用量を含む等価物)		
サイクル 1	4 回目のエブコリタマブ	22 日目	少なくともプレドニゾロン 100mg IV(又は経口用	ジフェンヒドラミン 50mg、IV 又は経口	パラセタモール(アセトアミノフェン)650~1000mg

10

20

30

40

50

			コルチコステロイド	抗ヒスタミン薬	解熱薬
	投与 (全用量)		量を含む等価物)	(PO)(又は等価物)	PO(又は等価物)
		23 日目	少なくともプレドニゾロン 100mg IV(又は経口用量を含む等価物)		
		24 日目	少なくともプレドニゾロン 100mg IV(又は経口用量を含む等価物)		
		25 日目	プレドニゾロン 100mg IV(又は経口用量を含む等価物)		
サイクル 2	5 回目のエプ コリタマブ 投与 (全用量)	29 日目*	4 回目のエプコリタマブ	任意	任意
		30 日目	投与後に CRS>グレード 1 が発生した場合、CRS が寛解するまで、4 日間の連続コルチコステロイド投与をサイクル 2 で継続する。		

10

20

*エプコリタマブ投与の 30 分~2 時間前。

注:エプコリタマブ用量が GemOx の開始後 24 時間を超えて投与される場合、エプコリタマブ用量の前に前投薬が投与され、コルチコステロイド予防法がエプコリタマブ投与後 3 日間継続される。

【表 5】

表 5:コルチコステロイド用量等価物-変換表

糖質コルチコイド	おおよその等価用量(mg)
短時間	
コルチゾン(PO)	500
ヒドロコルチゾン(IV 又は PO)	400
中間作用	
メチルプレドニゾロン(IV 又は PO)	80
プレドニゾロン(PO)	100
プレドニゾン(IV 又は PO)	100
トリアムシノロン(IV)	80
長時間	
ベタメタゾン(IV)	15
デキサメタゾン(IV 又は PO)	15

30

40

【0362】

サイトカイン放出症候群の支持療法

CRS は、CRS の ASTCT 分類に従ってグレード分類され（表 6 及び 7）、CRS の治療については、対象は支持療法を受けるべきである。支持療法としては、限定されるものではないが、以下が挙げられる。

【0363】

- ・生理食塩水の注入
- ・全身性糖質コルチコステロイド、抗ヒスタミン剤、解熱剤

50

- ・ 血圧サポート（バソプレシン、昇圧剤）
- ・ 低流量及び高流量の酸素及び陽圧換気のサポート
- ・ IL-6Rに対するモノクローナル抗体、例えばトシリズマブのIV投与
- ・ 反復トシリズマブに応答しない場合、IL-6に対するモノクローナル抗体、例えばIVシルツキシマブ。

【表6】

表6: サイトカイン放出症候群のグレード分類及び管理

米国移植細胞療法協会(ASCTCT)(以前の米国血液骨髓移植協会(ASBMT))による CRS の統一された定義及びグレード分類基準を以下に提示する。

サイトカイン放出症候群のグレード分類

CRS パラメータ	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5
発熱 ¹	≥38.0℃	≥38.0℃	≥38.0℃	≥38.0℃	別の原因がこの結果をもたらす主要因ではない CRS による死亡
低血圧あり	なし	昇圧剤を必要としない	バソプレシンを含む又は含まない1つの昇圧剤を必要とする	2つ以上の昇圧剤を必要とする(バソプレシンを除く)	
及び/又は低酸素 ²	なし	低流量(≤6L/分)の鼻カニューレ又はブローバイ(blow-by)を必要とする	高流量(>6L/分)の鼻カニューレ、フェイスマスク、非再呼吸式マスク(nonrebreather mask)、又はベンチュリマスクが必要	陽圧換気要求 ³ (例えば、CPAP、BiPAP、挿管及び機械的人工呼吸)	

略語: BiPAP、Bilevel 気道陽圧; CPAP、持続的気道陽圧; CRS、サイトカイン放出症候群; IV、静脈内。

注: CRSに関連する臓器毒性又は全身症状は、CTCAEに従ってグレード分類され得るが、それらは CRS グレード分類に影響を及ぼさない。

1. 発熱は、全身症状(例えば、筋肉痛、関節痛、倦怠感)の有無にかかわらず、他の原因に起因しない 38.0℃以上の温度として定義される。解熱薬、抗サイトカイン療法及び/又はコルチコステロイドを受けている CRS を有する対象では、その後の CRS 重症度をグレード分類するために発熱はもはや必要とされない。この場合、CRS のグレード分類は、低血圧症及び/又は低酸素症によって推進される。

2. CRS グレードは、より重篤な事象: 他の原因に起因しない低血圧又は低酸素によって決定される。例えば、39.5℃の温度、1つの昇圧剤を必要とする低血圧症、及び低流量鼻カニューレを必要とする低酸素症を有する対象は、グレード3の CRS に分類される。収縮期血圧及び平均動脈圧の両方が血圧測定に許容され得る。特定の制限は必要とされないが、低血圧は、年齢及び対象の個々のベースライン、すなわち所与の環境における個体について予想される正常値を下回る血圧を考慮して、症例ごとに決定されるべきである。

3. 開放気道の可能性のある神経学的障害のみ又は処置のための低酸素を伴わない対象の挿管は、定義上、グレード4の CRS ではない。

出典: Lee et al., Biol Blood Marrow Transplant 2019;25:625-638 から適応

【表 7】

表 7: サイトカイン放出症候群のグレード分類及び管理

CRS グレード	管理
1	発熱: 新たな発熱を有する患者は、まだ入院すべきではない。感染を調査し、広域抗生物質を迅速に開始する。抗生物質療法の継続は、潜在的な好中球減少症が解消するまで推奨される。全身症状は NSAID によって支援され得る。 トシリズマブ: なし*。 ステロイド: なし。
2	発熱: グレード 1 による。 低血圧: 即時の臨床評価及び介入が必要である。最初に確認されたベースラインの収縮期、拡張期若しくは平均動脈圧からの 20% 以上の減少、又は灌流悪化の証拠が得られたら、静脈内輸液ボラス(20mL/kg、最大 1L)を投与する。昇圧剤を考慮し、CRS に関連する血管拡張及び毛細血管漏出のために、3 回目の IV 液ボラス後までに投与する。 低酸素: 低酸素及び/又は頻呼吸の場合、X 線又は CT スキャンを考慮する。低流量鼻カニューレ(≤6L/分)又はブローバイ (blow-by) によって酸素を投与する。 トシリズマブ: なし*(患者が併存疾患を有する場合はあり†)。 ステロイド: なし(患者が併存疾患を有する場合はあり‡)。
3	発熱: グレード 1 による。 低血圧: 即時の臨床評価及び介入が必要である。CRS を有するほとんどの患者は末梢血管拡張を有することから、バソプレッシンの有無にかかわらず、昇圧剤(ノルエピネフリン)を投与する。 低酸素症: 高流量鼻カニューレ(>6L/分)、フェイスマスク、非再呼吸式マスク(non-breather mask)、又はベンチュリマスクによって酸素を投与する。 トシリズマブ: あり†。 ステロイド: 検討する‡。
4	発熱: グレード 1 による。 低血圧: 即時の臨床評価及び介入が必要である。CRS を有するほとんどの患者は末梢血管拡張を有することから、バソプレッシンの有無にかかわらず、少なくとも 2 つの昇圧剤を投与する。 低酸素症: 陽圧(例えば、CPAP、BiPAP、挿管、及び機械的人工呼吸)。 トシリズマブ: あり†。 ステロイド: あり‡。

* 特定の場合には、早期に介入することを考慮する。例えば、長期の発熱(72 時間超)又は非常に高い発熱(40.5°C/104.9°F 超)を有する高齢患者は、結果として生じる洞性頻拍に耐えられない可能性があり、若年患者と同様に、トシリズマブが適応され得る。

† トシリズマブ(抗 IL-6R)は、依然として CRS に対して承認された唯一の第一選択抗サイトカイン療法である。6 時間以内に症状の改善がない場合、又は患者が最初の改善後に悪化し始めた場合、トシリズマブの第 2 の用量をコルチコステロイドの用量と一緒に投与すべきである。トシリズマブに対して難治性である患者(3 回の投与)については、シルツキシマブ(抗 IL-6)又はアナキンラ(抗 IL-1R)等の追加の抗サイトカイン療法が考慮され得る。しかしながら、そのような使用は完全に事例にすぎず、したがって、完全に治療する医師の裁量による。

‡ 高悪性度 CRS は同時又はその後の ICANS のリスクと相関しているため、神経毒性がなくても CNS 浸透の改善のため、メチルプレドニゾロンよりもデキサメタゾンを考慮する。同時 ICANS が観察される場合、デキサメタゾンが好ましいはずである。

出典: (Varadarajan I, Kindwall-Keller TL, Lee DW(2020). Management of cytokine release syndrome. In: Chimeric antigen receptor T-cell therapies for cancer(Chapter 5). Elsevier 2020)

【0364】

腫瘍崩壊症候群の予防及び管理

腫瘍崩壊症候群の予防的処置のために、対象は、エプコリタマブの投与前に水和剤及び尿酸還元剤を受ける。腫瘍崩壊症候群(TLS)の徴候が生じる場合、ラスブリカーゼを含む支持療法が使用される。

【0365】

用量変更ガイダンス及び安全管理

エプコリタマブの用量変更はないが(拡大コホートの例外については図 2 を参照)、使用中に対象が発症する任意の毒性(及び毒性のグレード)に応じて維持又は中止することができる。

【0366】

神経障害（ベースラインと比較して悪化）に対するオキサリプラチンの用量減少について：

- ・各投与後1～6日の間持続する知覚異常のための用量減少なし。

【0367】

・各投与後7～13日間持続する有意な知覚異常（ベースラインからの重症度の増加）の場合、用量を 75 mg/m^2 に減少させる。神経学的検査による異常な結果の場合、又は対象が14日間以上持続する有意な知覚異常を経験する場合、オキサリプラチンは、症状が改善するまで停止され、次いで 75 mg/m^2 の用量で再開されるべきである。咽頭喉頭感覚異常の場合、オキサリプラチン注入の持続時間は2～6時間延長されるべきである。

【0368】

研究評定

人口統計及びベースライン評定

対象の人口統計学的詳細を、リンパ腫診断の日付、全身症状（B症状）を含む診断時のAnn Arbor病期分類、及びCD20陽性の以前の証拠等の情報と同様に収集する。病歴、事前の及び併用の薬物療法、併用処置、並びに以前の癌治療及び手術（手術、放射線療法、化学放射線療法及び全身治療レジメン等のNHLに対する事前の抗癌療法を含む）に関する情報も収集する。

【0369】

有効性評定

適格対象は、疾患評価のための（選択基準に示されるような）少なくとも1つの測定可能な疾患部位を有する。リンパ腫の測定可能な部位は、リンパ節、リンパ節塊、又は節外部位として定義される。各対象について最大6つの測定可能な部位を標的病変として追跡して、画像評価によって測定値を決定する。上に定義されるように測定不能な部位は、疾患の客観的証拠によって評定可能であると考えられる（すなわち、X線撮影、身体検査、又は他の処置）。評定可能な疾患の例としては、例えば、骨髄病変、骨病変、滲出、又は腸壁の肥厚が挙げられる。

【0370】

腫瘍及び骨髄生検

アクセス可能な腫瘍を有する全ての対象について、エプコリタマブによる治療前（スクリーニング期間中）に2回の新鮮なコア腫瘍生検を収集し、15日目（±1週間）のサイクルの開始時に2回の新鮮なコア腫瘍生検を収集する。保管腫瘍生検は、登録前3ヶ月以内に収集された場合、スクリーニング時に新鮮な生検を収集することができなければ許容され得る。生検は、全リンパ節又はコア生検であり得る。腫瘍生検はFFPEであるべきである。腫瘍生検をMRD評定及び探索バイオマーカーについて検査する。

【0371】

放射線評定

スクリーニング中に、FDG PET-CTスキャン（又はPET-CTスキャンが利用できない場合はCT/MRI及びFDG PET）を実施する。スクリーニング時にFDG avid腫瘍を有する対象については、全てのその後の疾患評定は、Barrington et al. (J Clin Oncol 2014; 32: 3048-58; スコア1：取り込みなし；スコア2：取り込み≤縦隔；スコア3：更新＞縦隔、但し≤肝臓；スコア4：肝臓よりも中程度に高い取り込み；スコア5：肝臓及び／又は新たな病変よりも著しく高い取り込み；スコアX：リンパ腫に関連する可能性が低い新たな更新の領域）に記載される5段階スケールを使用したFDG PETを含む。非親和性又は可変FDG親和性腫瘍を有する対象については、頸部／胸部／腹部／骨盤／追加の既知の病変のIVコントラストを用いたCTスキャンを実施することができる。PETなしで行われる造影CTと同様の診断品質のCT成分である場合、PET-CTのCT成分は、スタンドアロンCT/MRIの代わりに使用することができる。造影増強PETCTが利用可能でない場合、スタンドアロン診断CT/MRI及び標準FDG PETが実施される。IV型C

10

20

30

40

50

T造影剤に不耐性である対象は、経口造影剤によるCTスキャンを受ける。

【0372】

MRIは、CTを使用して適切に画像化することができない疾患の部位を評価するために、又はCT造影剤に不耐性対象について使用することができる。MRIが選択されるイメージングモダリティである場合、MRIは、スクリーニング及び全てのその後の応答評価で得られる。

【0373】

骨髄評価

吸引物の有無にかかわらず、骨髄生検（保管又は新鮮）は、リンパ腫への骨髄病変を文書化するために全ての患者のスクリーニングで得られる。エブコリタマブの初回投与の42日前までに採取された場合、通常のSOCとして得られた骨髄生検を使用してもよい。

10

【0374】

骨髄穿刺液が得られた場合、骨髄病変の判定をフローサイトメトリーによって確認することができる。骨髄生検を、（1）スクリーニング時に、（2）スクリーニング時に骨髄病変を有し、後にイメージングによってCRを達成する対象について採取し（骨髄評価には、リンパ腫の有無（完全寛解）を確認するための形態学的検査及び必要に応じてフローサイトメトリー又はIHCのいずれかが含まれる）、（3）スクリーニングで記録された骨髄病変を有し、後に撮像によってCRを達成する対象については、CRを確認するために収集された吸引物の一部をMRD評価に使用する。

20

【0375】

微小残存病変の評価

MRDは、癌細胞によって特異的に発現されるB細胞受容体（BCR）をコードするDNAの存在を追跡することによって評価される。このBCRのDNA配列は、スクリーニング時に提出された腫瘍生検によって同定される。治療開始後、一定の時点及びCRの時点で血液試料を採取して、癌DNAの量が減少しているかどうかを（早期）応答の潜在的尺度として評価し、MRDを評価する。探索的分析として、対象が代謝／放射線学的CRに達し、スクリーニングで記録された骨髄病変を有する場合、CRを確認するために収集された吸引物の一部を使用してMRDを評価する。

【0376】

疾患応答及び進行性疾患の評価

疾患応答は、Lugano基準（Cheson et al., J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68（特に、Cheson et al., 2014の表3を参照）及びLYRIC（表8）の両方に従って評価され、治療の継続に関する決定を通知する。

30

【0377】

エンドポイントの定義は以下の通りである：

全奏効率（ORR）は、その後の療法の開始前にPR又はCRの奏効を達成した対象の割合として定義される。

【0378】

奏効に至るまでの期間（TTR）は、エブコリタマブの初回投与（サイクル1の1日目から）とPR又はCRの最初の記録との間の時間として、奏効者の間で定義される。

40

【0379】

奏効期間（DOR）は、奏効者の間では、PR又はCRの最初の記録から疾患進行又は死亡のいずれか早い方の日付までの時間として定義される。

【0380】

無増悪生存期間（PFS）は、エブコリタマブの第1の投薬日（サイクル1の1日目）及び疾患の進行又は死亡の日のいずれか早い方からの時間と定義される。

【0381】

全生存期間（OS）は、エブコリタマブの第1の投薬日（サイクル1の1日目）及び死亡日からの時間として定義される。

50

【0382】

次の抗リンパ腫療法までの時間（TTNT）は、サイクル1の1日目から、その後の抗リンパ腫療法の最初の文書化された投与までの日数として定義される。

【0383】

MRD陰性率は、後続の治療の開始前に、特定の閾値に従って少なくとも1つの検出不能なMRD結果を有する対象の割合として定義される。

【0384】

Lugano基準（例えば、Cheson et al., J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68、完全奏効、部分奏効、無奏効／安定疾患、及び進行性疾患の定義について）

（a）標的病変及び非標的病変

Lugano基準の標的病変には、2つの直径で測定可能であり、好ましくは、該当する場合、縦隔及び後腹膜疾患を含む対象の全体的な疾患負荷を表す異なる身体領域からの最大6個の最大の優性結節、結節性腫瘤、又は他のリンパ腫性病変が含まれる。ベースラインでは、測定可能な節の最長直径（LDi）は15mmを超える。測定可能な節外疾患は、6個の代表的な標的病変に含まれ得る。ベースラインにおいて、測定可能な節外病変は、LDiで>10mmでなくてはならない。

【0385】

他の全ての病変（リンパ節、リンパ節外及び評価可能な疾患を含む）は、非標的病変（例えば、皮膚、GI、骨、脾臓、肝臓、腎臓、胸水又は心膜浸出液、腹水、骨、骨髄）として追跡され得る。

【0386】

（b）分裂病変及びコンフルエント病変

病変は分裂することがあり、又は経時的にコンフルエントになることがある。分裂病変の場合、結節の垂直直径（PPD）の個々の積は、分裂病変のPPDを表すために一緒に合計されるべきである。このPPDを残りの病変のPPDの合計に加えて、応答を測定する。これらの個別の節のいずれか又は全てのその後の成長が起こる場合、各個別のノードの最下点を使用して進行を判定する。コンフルエントな病変の場合、コンフルエントな塊のPPDを個々の節のPPDの合計と比較すべきであり、進行性疾患（PD）を示すために必要な個々の節の合計と比較して、コンフルエントな塊のPPDが50%を超えて増加する。LDi及び最小直径（SDi）は、進行を決定するためにもはや必要ではない。

【0387】

LYRIC

臨床試験は、癌免疫療法が早期の見かけの放射線学的進行（新たな病変の出現を含む）とそれに続く遅延応答をもたらし得ることを示している。腫瘍サイズのこの最初の増加は、T細胞応答の状況における免疫細胞浸潤によって引き起こされ得るので、この進行は真の疾患進行を示さない可能性があり、したがって「偽進行」と呼ばれる（Wolchok et al., Clin Cancer Res 2009; 15: 7412-20）。

【0388】

現在のLugano応答評価基準（Cheson et al., J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68）は偽進行を考慮しておらず、非定型応答の観察後に潜在的に有効な免疫調節薬の早期中止の有意なリスクがある。非典型的応答は、既存の病変の早期進行、その後の応答、又は他の場所での腫瘍縮小の有無にかかわらず、新しい病変の発生のいずれかを特徴とする。

【0389】

LYRICは、Lugano応答評価基準を改変したものであり、これは免疫ベースの治療に適合しており、新しい軽減応答カテゴリ、すなわち「非定型応答」（IR）の指定を実施する（Cheson et al., Blood 2016; 128: 2489-96）。このIR指定は、生検又はその後の撮像のいずれかによってフレア／偽進行又は真のPDとして確認されるまで、潜在的に「非定型応答」症例を識別するために導入され

10

20

30

40

50

た。

【0390】

Lugano 基準／分類に従って PD を示す対象は、以下の 3 つの状況のうちの 1 つ以上において IR を有すると考えられる：

IR (1)：臨床的悪化を伴わずに、治療の最初の 12 週間で最大 6 個の標的病変の 50 % 以上の全腫瘍負荷（直径の積の和 [SPD] によって評定される）の増加。

【0391】

IR (2)：治療中の任意の時点での新しい病変の出現又は 1 つ以上の既存の病変の成長 $\geq 50\%$ ；治療中の任意の時点で最大 6 個の病変の SPD によって測定した場合に、全体的な腫瘍負荷量の全体的な進行 ($SPD < 50\%$ の増加) がないという状況で生じる。

【0392】

IR (3)：病変サイズ又は数の付随する増加を伴わない、1 個以上の病変の FDG 取り込みの増加。

【0393】

単一の時点で、対象が IR (1) 又は IR (2) 及び IR (3) の両方の基準を満たすことができる可能性がある：例えば、全体的な進行の非存在下で新たな FDG 親和性病変が存在する可能性があり (IR [2])、同時に、別個の病変の FDG 取り込みが増加する (IR [3])。そのような場合、IR (1) 又は IR (2) の指定が優先されるべきである (例えば、上記の例における IR [2])。

【0394】

IR タイプのいずれかを有するとカテゴリ分類された対象は、更に 12 週間後（又は臨床的に示される場合はそれ以前）に反復イメージングを受ける。その時点で、応答を再評価すべきであり、対象は以下の考慮事項を考慮して真の PD を有すると見なされるべきである。

【0395】

追跡調査 IR (1)：IR (1) の場合、第 1 の IR (1) と現在の SPD とを比較する必要がある。以下の場合、IR (1) は PD になる：(a) SPD が最初の IR 1 から 10 % 以上増加し、かつ (b) Lugano 基準と一致するように、2 cm 以下の病変では 1 つ以上の病変の 5 mm 以上（いずれの寸法でも）、及び 2 cm 超の病変では 10 mm 以上の増加。

【0396】

追跡調査 IR (2)：IR (2) の場合、新しい又は成長中の (1 又は複数の) 病変は、合計 6 個以下の全病変まで、(1 又は複数の) 標的病変に追加される。IR (2) は、(a) 最低値から SPD (新たに定義された標的病変のセット) が 50 % 以上増加した場合に PD になる。

【0397】

追跡調査 IR (3)：FDG 取り込みが増加した病変もサイズ増加を示す場合、IR (3) は PD になる。

10

20

30

40

50

【表 8】

表 8.LYRIC

	CR	PR	SD	PD
LYRIC	Lugano 分類 と同じ	Lugano 分類 と同じ	Lugano 分類 と同じ	以下の例外を除いて、Lugano と同様である： IR カテゴリ： IR(1):治療の最初の 12 週間で の SPD の$\geq 50\%$の増加 IR(2):SPD の 50%未満の増加 a)新たな病変、又は b)治療中の任意の時点で 1 つの 病変又は病変セットの 50%以上 の増加 IR(3):PD の基準を満たす病変 サイズの付随する増加を伴わな い FDG 取り込みの増加

10

20

【0398】

臨床安全性評価

安全性は、有害事象、臨床検査結果、ECG、バイタルサイン測定値、身体検査所見、及び ECOG パフォーマンスステータスを測定することによって評価されている。免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（例えば、Lee et al., Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: 625–638）、全身症状（B 症状）、腫瘍フレア反応、及び生存も評価する。

【0399】

患者報告のアウトカム

患者報告のアウトカムは、リンパ腫患者の QOL を評価する FACT-Lym 健康関連の生活の質（QOL）アンケートを使用して評価する。

【0400】

更なる分析

上に概説したように、患者は 24 mg 又は 48 mg の最大用量のエブコリタマブ及び GemOx で治療されており、一部の患者は併用治療に回答する徴候を示す。

【0401】

予備的結果：

2021 年 9 月 8 日現在、合計 26 名の患者に投薬が行われている。拡大フェーズ 48 mg が 21 年 3 月 9 日に開始された。5 人の応答者が漸増フェーズに観察され、9 人の応答者が拡大フェーズに観察された。最も一般的な関連 AE は、CRS、血小板減少症、疲労及び貧血であった。全ての CRS はグレード 1 / 2 であった。グレード 3 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）の 1 つのエピソードが報告され、患者は回復した。

40

【0402】

【実施例 2】

in vitro でゲムシタビン／オキサリプラチンと組み合わせたエブコリタマブの抗腫瘍活性

ゲムシタビン（代謝拮抗剤）とオキサリプラチン（白金系アルキル化剤）との組み合わせは、B-NHL の高齢患者及び／又は移植不適格患者を治療するために使用される（S

50

arkozy et al., *Annals of Lymphoma* 2019; 3)。
この化学療法レジメンがエブコリタマブの抗腫瘍活性に影響を及ぼすかどうかを決定するために、*in vitro* T細胞活性化及び細胞傷害性アッセイを行った。

【0403】

簡潔には、ヒトバーキットリンパ腫 (Raji) 及びDLBCL (SU-DHL-4) の細胞株を標的細胞として使用した。細胞を、2 mM L-グルタミン及び1 mM ビルビン酸ナトリウムを添加した培養培地 (鉄及び1% [v/v] ペニシリン/ストレプトマイシンを含む10% 熱不活性化ドナーウシ血清を補充したHEPES及びL-グルタミンを含むRPMI 1640) 中、37°C、5% CO₂ で培養した。RosetteSep (商標) Human T Cell Enrichment Cocktail (Stem cell Technologies) を使用して陰性選択によりヒト健常ドナーの Buffy Coat (Sanquin) から単離したT細胞を、Ficoll 勾配で密度遠心分離し、両方とも製造業者の指示に従ってエフェクター細胞として使用した。単離した細胞をリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) で2回洗浄し、Cellometer (登録商標) Auto 2000 Cell Viability Counterでアクリジンオレンジ/ヨウ化プロピジウム (AO/PI) 生存能染色溶液 (Nexcelom Bioscience) を用いて計数した。T細胞 (100,000細胞/ウェル) を、エブコリタマブ (0.01 pg/mL ~ 100 ng/mL)、ゲムシタビン (1 nM) 及びオキサリプラチン (0.3 μM) の存在下、37°C、5% CO₂ で48時間、培養培地中でRaji細胞又はSU-DHL-4細胞 (50,000細胞/ウェル) と共にインキュベートした。B細胞生存率及びT細胞活性化をフローサイトメトリーによって測定した (CD22陽性細胞数; CD4+及びCD8+T細胞上のT細胞活性化マーカーCD69、CD25、プログラム細胞死タンパク質1 (PD-1) 及びCD107 [リソソーム関連膜タンパク質1; LAMP-1] の発現)。使用した抗体を表9に示す。Accucount beads (100 μL/ウェル) (ThermoFisher) を添加することによって絶対細胞数を決定し、以下のように計算した:

補正係数 = ([ビーズ数₁ + ビーズ数₂] / 平均ビーズ数プレート)

絶対細胞数 = [細胞数_{試料} / 補正係数]

細胞傷害性パーセンテージを以下のように計算した:

細胞傷害性% = 100 - ([絶対細胞数_{試料} / 絶対細胞数_{抗体}] × 100%)

図3A~図3Dに示されるように、エブコリタマブは、CD69、CD25、PD-1及びLAMP-1の発現のアップレギュレーションによって示されるように、CD4+T細胞 (データは示さず) 及びCD8+T細胞の両方の濃度依存的活性化を誘導した (左パネル: Raji; 右パネル: SU-DHL-4)。エブコリタマブ誘発T細胞活性化は、ゲムシタビン、オキサリプラチン、又は試験した全ての濃度の組み合わせの存在下で影響を受けなかった。エブコリタマブはまた、生存B細胞の数の減少によって測定されるように、Raji細胞及びSU-DHL-4細胞の濃度依存性T細胞媒介性細胞傷害を誘導した (図4、左パネル: Raji; 右パネル: SU-DHL-4)。ゲムシタビン又はオキサリプラチン単独 (各細胞株上の各薬物について決定されたEC₅₀濃度) とのインキュベーションは、B細胞の細胞傷害性を誘導した (図4の白抜き記号)。ゲムシタビンとオキサリプラチンの組み合わせは、単剤よりも多くの細胞毒性を誘発した。ゲムシタビン及びオキサリプラチンをエブコリタマブに添加すると、エブコリタマブ又はゲムシタビン及びオキサリプラチン単独によって誘導されるものと比較して、B細胞の細胞傷害性が増強された。要約すると、これらの*in vitro*データは、エブコリタマブと、ゲムシタビン及びオキサリプラチンとの組み合わせが、エブコリタマブ又はゲムシタビン/オキサリプラチン単独と比較して、B細胞の細胞傷害性の改善をもたらすことを示している。エブコリタマブとGemOxとの組み合わせは、臨床試験 (NCT04663347) で評価されている。最初の患者が登録され、治療されている。

10

20

30

40

50

【表 9】

表 9:フローサイトメトリーに使用した抗体

抗体	蛍光色素 ¹	供給業者	カタログ番号
CD4	APC-E780	Invitrogen	47-0048-2
CD8	AlexaFluor700	Biolgend	301028
CD22	PE	BD Bioscience	337899
CD25	PE-Cy7	eBioscience	25-0259-42
CD69	FITC	BD Bioscience	555530
CD279/PD-1	BV605	Biolegend	329924
CD107a (LAMP-1)	PE-Cy5	Invitrogen	15-1079-42

¹APC:アロフィコシアニン;PE:フィコエリトリン;Cy:シアニン色素;FITC:フルオレセインイソチオシアネート;BV:ブリリアントバイオレット

10

20

30

40

50

【表 10】

表 10:配列の概要

配列番号	説明	配列
1	huCD3 VH CDR1	GFTFNTYA
2	huCD3 VH CDR2	IRSKYNNTAT
3	huCD3 VH CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
4	huCD3 VL CDR1	TGAVTTSNY
-	huCD3 VL CDR2	GTN
5	huCD3 VL CDR3	ALWYSNLWV
6	huCD3 VH1	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNTATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTEDT AMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS
7	huCD3 VL1	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCSRSTGAVTTSNYANWVQQTPGQAFR GLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCALWYS NLWVFGGGTKLTVL
8	VH CD20 - 7D8 CDR1	GFTFHDYA
9	VH CD20 - 7D8 CDR2	ISWNSGTI
10	VH CD20 - 7D8 CDR3	AKDIQYGNYYYGMDV
11	VL CD20 - 7D8 CDR1	QSVSSY
-	VL CD20 - 7D8 CDR2	DAS
12	VL CD20 - 7D8 CDR3	QQRSNWPIT
13	VH CD20 - 7D8	EVQLVESGGGLVQPDRLRLSCAASGFTFHDYAMHWVRQAPGKGLE WVSTISWNSGTIGYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAL YYCAKDIQYGNYYYGMDVWGQGTTVTVSS
14	VL CD20 - 7D8	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY DASNRATGIPARFSGSGGTDFLTITSSLEPEDFAVYYCQQRSNWPITF GGQTRLEIK
15	IgG1 重鎖定常領域-WT (EU ナンバリングによる 118~447 位のアミノ酸)。 CH3 領域イタリック体	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
16	IgG1-LFLEDA 重鎖定常 領域(EU ナンバリングに よる 118~447 位のアミノ 酸)。	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
17	IgG1 F405L (EU ナンバリングによる 118~447 位のアミノ酸)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
18	IgG1-K409R (EU ナンバリングによる 118~447 位のアミノ酸)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS GSFFLYSRLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

10

20

30

40

19	IgG1-LFLEDA-F405L(FEAL) (EU ナンバリングによる 118~447 位のアミノ酸)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFLLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
20	IgG1-LFLEDA-K409R(FEAR) (EU ナンバリングによる 118~447 位のアミノ酸)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFLLYSRLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
21	IgG1 CH3 領域	GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFLLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALH NHYTQKSLSLSPG
22	定常領域ヒトラムダ LC	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSP VKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGST VEKTVAPTECS
23	定常領域ヒトカッパ LC	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
24	huCD3-LFLEDA-F405L(FEAL) 重鎖	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTEDT AMYVCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCP PCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFLLYSKLTVDKS RWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
25	huCD3 VL+CL 軽鎖	QAVVTQEPSPFSVSPGGTTLTCSRSTGAVTTSNYANWVQQTTPGQAFR GLIGGTNKRAGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCALWYS NLWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFY PGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKS HRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
26	CD20-7D8-LFLEDA-K409R(FEAR) 重鎖	EVQLVESGGGLVQPDRLRLSCAASGFTFHDYAMHWVRQAPGKGLE WVSTISWNSGTIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAL YYCAKDIQYGNYYYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPA PEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFLLYSRLTVDKSRWQQ GNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
27	CD20 - 7D8 VL+CL 軽鎖	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLIY DASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQRSNWPIF GQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
28	ヒト CD3(イブシロン)	MQSGTHWRVRLGLCLLSGVGVWGQDGNEMGGITQTPYKVISGTTVIL TCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSG YYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMDVMSVATIVIVDICITG GLLLLVYYWSKNRKAKAPVTRGAGAGGRQGRQNKERPPVPNPDY EPIRKGQRDLYSGLNQRRI

10

20

30

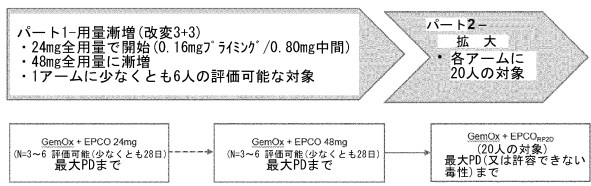
40

29	ヒト CD20	MTTPRNSVNGTFPAEPMKGPAMQSGPKPLFRMSSLVGPTQSFMR ESKTLGAVQIMNGLFHIALGGLMIPAGIYAPICVTVWYPLWGGIMYII SGSLLAATEKNSRKCLVKGKMIMNSLSLFAAISGMILSIMDILNIKISH FLKMESLNFIRAHTPYINIYNCEPANPSEKNSPSTQYCYSIQSLFLGIL SVMLIFAFFQELVIAGIVENEWKRTCSRPKSNIVLLSAEEKKEQTIEIK EEVVGLTETSSQPKNEEDIEIPIQEEEEETETNFPEPPQDQESSPIE NDSSP
----	---------	---

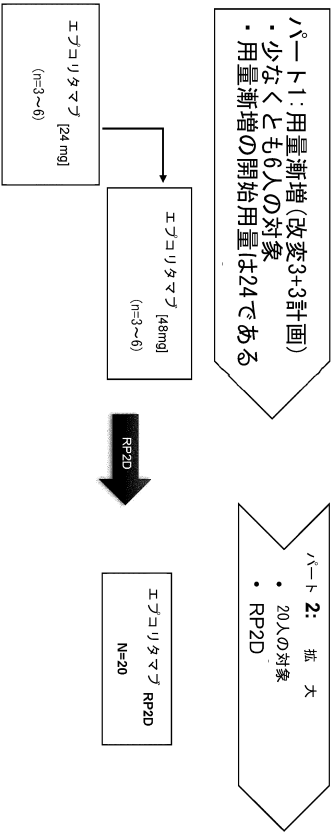
太字及び下線はFEであり；A；それぞれ、234及び235位；265位；405及び409位に対応するL及びRであり、当該位置はEUNアンバリングに従う。可変領域では、IMGT定義に従って注釈付けされた上記CDR領域に下線が引かれている。

【図面】

【図1】



【図2】



10

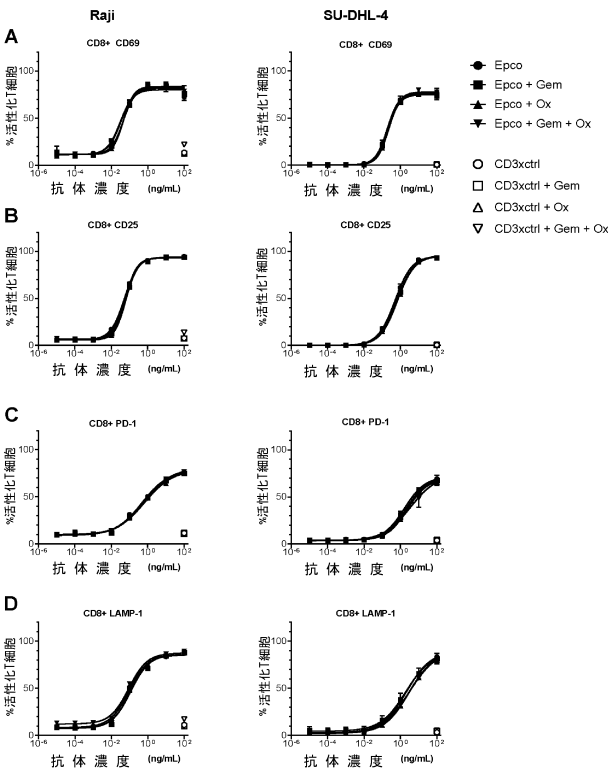
20

30

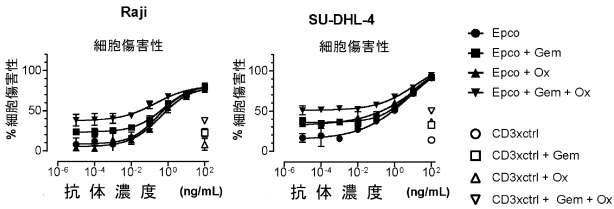
40

50

【図 3 A - D】



【図 4】



10

20

【配列表】

2023542092000001.app

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2021/075022

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K39/395 A61P35/02 C07K16/28

ADD. A61K39/00

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 A61P 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, 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	SHEN QIU-DAN ET AL: "Gemcitabine-oxaliplatin plus rituximab (R-GemOx) as first-line treatment in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a single-arm, open-label, phase 2 trial", THE LANCET HAEMATOLOGY, vol. 5, no. 6, 1 June 2018 (2018-06-01), pages e261-e269, XP55855437, GB ISSN: 2352-3026, DOI: 10.1016/S2352-3026(18)30054-1 the whole document ----- -/--	1-50

☒ 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 October 2021

Date of mailing of the international search report

08/11/2021

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

Galli, Ivo

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2021/075022

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PATRICK J. ENGELBERTS ET AL: "DuoBody-CD3xCD20 induces potent T-cell-mediated killing of malignant B cells in preclinical models and provides opportunities for subcutaneous dosing", EBIOMEDICINE, vol. 52, 1 February 2020 (2020-02-01), page 102625, XP055762370, NL ISSN: 2352-3964, DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.102625 cited in the application the whole document -----	1-50
A	VAN DER HORST HILMA J ET AL: "Duobody-CD3xCD20 Induces Potent Anti-Tumor Activity in Malignant Lymph Node B Cells from Patients with DLBCL, FL and MCL Ex Vivo, Irrespective of Prior Treatment with CD20 Monoclonal Antibodies", BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US, vol. 134, 13 November 2019 (2019-11-13), page 4066, XP086675260, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/BLOOD-2019-125765 cited in the application the whole document -----	1-50
A	WO 2016/110576 A1 (GENMAB AS [DK]) 14 July 2016 (2016-07-14) the whole document -----	1-50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2021/075022

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of Item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. ☒ forming part of the international application as filed:
- ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- ☐ on paper or in the form of an image file.
- b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13~~ter~~.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
- ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13~~ter~~.1(a)).
- ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13~~ter~~.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2021/075022

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 51(completely); 1-50(partially)
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

30

40

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ EP2021/ 075022

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 51(completely); 1-50(partially)

Claim 1 lacks clarity because it does not define the CDRs of the constructs. Moreover, in the case of fine-tuning of medical regimens, small differences in affinity to the target can cause great changes in the outcome. The few data presented concern epcoritamab, and not more generic constructs for which there is no support and disclosure in the sense of Art. 5-6 PCT. Claims 1-50 have been interpreted (and the search restricted) as concerning epcoritamab.

Claim 51 concerns undefined and undisclosed "biosimilars". As none have been disclosed, it is not possible to carry out a meaningful search.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guidelines C-IV, 7.2), should the problems which led to the Article 17(2) PCT declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2021/075022

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
W0 2016110576 A1	14-07-2016	AU 2016205967 A1	27-07-2017
		BR 112017014551 A2	15-05-2018
		CA 2973159 A1	14-07-2016
		CN 107660214 A	02-02-2018
		EA 201791554 A1	29-12-2017
		EP 3242682 A1	15-11-2017
		JP 6853176 B2	31-03-2021
		JP 2018508188 A	29-03-2018
		JP 2021104020 A	26-07-2021
		KR 20170128222 A	22-11-2017
		SG 11201705496S A	30-08-2017
		UA 120286 C2	11-11-2019
		US 2017355767 A1	14-12-2017
		US 2020199231 A1	25-06-2020
		W0 2016110576 A1	14-07-2016

フロントページの続き

(51)国際特許分類

C 0 7 K 16/28 (2006.01)
C 0 7 K 16/46 (2006.01)

F I

C 0 7 K 16/28
C 0 7 K 16/46

テーマコード (参考)

Z N A

,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,D
K,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),O
A(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,B
B,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,IT,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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,Z
W

弁理士 市川 英彦

(74)代理人 100183519

弁理士 櫻田 芳恵

(74)代理人 100196483

弁理士 川寄 洋祐

(74)代理人 100160749

弁理士 飯野 陽一

(74)代理人 100160255

弁理士 市川 祐輔

(74)代理人 100172683

弁理士 綾 聡平

(74)代理人 100219265

弁理士 鈴木 崇大

(74)代理人 100203208

弁理士 小笠原 洋平

(74)代理人 100146318

弁理士 岩瀬 吉和

(74)代理人 100127812

弁理士 城山 康文

(72)発明者 エリオット, ブライアン

アメリカ合衆国、ニュージャージー・0 8 5 3 6、ブレインズボロ、スカダーズ・ミル・ロード・
7 7 7、ジェンマブ・ユーエス・インコーポレイテッド気付

(72)発明者 アフマディ, タハムタン

アメリカ合衆国、ニュージャージー・0 8 5 3 6、ブレインズボロ、スカダーズ・ミル・ロード・
7 7 7、ジェンマブ・ユーエス・インコーポレイテッド気付

(72)発明者 ガリード・カストロ, パトリシア

オランダ国、ユトレヒト・3 5 8 4・シーティ、ウプサララン・1 5、ジェンマブ ビー・ブ
イ。気付

F ターム (参考) 4C085 AA14 AA16 BB11 CC23 GG04

4C086 AA01 AA02 EA17 MA03 MA04 MA66 NA05 ZB26 ZC75

4C206 AA01 AA02 JB16 MA03 MA04 MA86 NA05 ZB26 ZC75

4H045 AA11 AA30 BA10 BA40 CA40 DA75 EA20