

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-538237

(P2022-538237A)

(43)公表日 令和4年9月1日(2022.9.1)

(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 Z N A	4 C 0 7 6
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08		4 C 0 8 5
A 6 1 K	47/18 (2006.01)	A 6 1 K	47/18		4 C 0 8 6
A 6 1 K	47/22 (2006.01)	A 6 1 K	47/22		4 H 0 4 5
A 6 1 K	47/26 (2006.01)	A 6 1 K	47/26		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全96頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2021-576635(P2021-576635)	(71)出願人	504389991		
(86)(22)出願日	令和2年6月22日(2020.6.22)		ノバルティス アーゲー		
(85)翻訳文提出日	令和4年2月18日(2022.2.18)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセ		
(86)国際出願番号	PCT/IB2020/055872		3 5		
(87)国際公開番号	WO2020/261093	(74)代理人	100092783		
(87)国際公開日	令和2年12月30日(2020.12.30)		弁理士 小林 浩		
(31)優先権主張番号	62/865,381	(74)代理人	100095360		
(32)優先日	令和1年6月24日(2019.6.24)		弁理士 片山 英二		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100120134		
(31)優先権主張番号	62/940,589		弁理士 大森 規雄		
(32)優先日	令和1年11月26日(2019.11.26)	(74)代理人	100196966		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 植田 渉		
(31)優先権主張番号	62/967,401	(72)発明者	アーデレン, キンバリー		
			アメリカ合衆国, マサチューセッツ州		
			0 2 1 3 9, ケンブリッジ, マサチュー		
				最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 B細胞成熟抗原を標的にする多重特異性抗体のための投与計画及び組み合わせ治療

(57)【要約】

本開示は、少なくともB細胞成熟抗原（BCMA）及びT細胞嚙み合いアームに対する結合特異性を有する多重特異性抗体を含む、投与計画、製剤、及び組み合わせ；並びに癌などの疾患の治療又は予防においてこのような多重特異性抗体を使用する方法に関する。

【選択図】図1

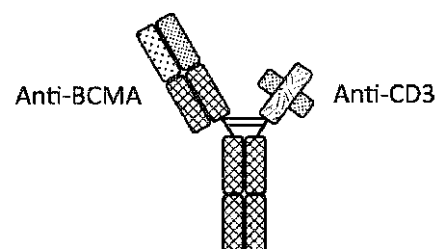


FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

多発性骨髄腫に罹患した対象を治療する方法であって、ヒト B C M A 及びヒト C D 3 に結合し、

(a) アミノ酸配列が配列番号 1 のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド；

(b) アミノ酸配列が配列番号 2 のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチド；及び

(c) アミノ酸配列が配列番号 3 のアミノ酸配列を含む第 3 のポリペプチド

を含む二重特異性抗体の 1 つ以上の治療用量を、前記対象に投与することを含む方法。

【請求項 2】

前記対象が、測定可能な疾患を有する、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 3】

前記対象が、 $\geq 1 \text{ g} / \text{d L}$ の血清 M タンパク質レベルを有する、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記対象が、 $\geq 200 \text{ mg} / 24 \text{ 時間}$ の尿 M タンパク質レベルを産生する、請求項 2 又は請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記対象が、関連 F L C の少なくとも $100 \text{ mg} / \text{L}$ の血清遊離軽鎖 (s F L C) レベルを有する、請求項 2 ～ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記多発性骨髄腫が、再発性である、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 7】

前記多発性骨髄腫が、難治性である、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記二重特異性抗体が、前記対象に静脈内投与される、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記二重特異性抗体が、注入として前記対象に投与される、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記注入が、1.5 ～ 3 時間の期間にわたる、請求項 9 に記載の方法。

30

【請求項 11】

前記注入が、2 時間の期間にわたる、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 12】

1 つ以上の治療用量が、週に 1 回投与される、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

前記対象が、少なくとも 3 つの治療用量を投与される、請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

前記 3 つの治療用量が、1 か月未満の期間にわたって投与される、請求項 13 に記載の方法。

40

【請求項 15】

前記 3 つの治療用量が、14 又は 15 日の期間にわたって投与される、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

前記対象が、少なくとも 4 つの治療用量を投与される、請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

前記 4 つの治療用量が、1 か月未満の期間にわたって投与される、請求項 16 に記載の方法。

50

【請求項 18】

前記 4 つの治療用量が、21、22又は23日の期間にわたって投与される、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

1 つ以上の治療用量又は各治療用量が、

(a) 約 $1 \mu\text{g} / \text{kg}$ ～ 約 $1200 \mu\text{g} / \text{kg}$; 又は

(b) 約 $50 \mu\text{g}$ ～ 約 96mg

の範囲である、請求項 1 ～ 18 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

1 つ以上の治療用量又は各治療用量が、

(a) 約 $3 \mu\text{g} / \text{kg}$ ～ 約 $600 \mu\text{g} / \text{kg}$; 又は

(b) 約 $150 \mu\text{g}$ ～ 約 48mg

の範囲である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

1 つ以上の治療用量又は各治療用量が、

(a) 約 $5 \mu\text{g} / \text{kg}$ ～ 約 $100 \mu\text{g} / \text{kg}$; 又は

(b) 約 $150 \mu\text{g}$ ～ 約 8mg

の範囲である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 22】

1 つ以上の治療用量又は各治療用量が、

(a) 約 $10 \mu\text{g} / \text{kg}$ ～ 約 $200 \mu\text{g} / \text{kg}$; 又は

(b) 約 $500 \mu\text{g}$ ～ 約 16mg

の範囲である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 23】

1 つ以上の治療用量又は各治療用量が、

(a) 約 $50 \mu\text{g} / \text{kg}$ ～ 約 $400 \mu\text{g} / \text{kg}$; 又は

(b) 約 2.5mg ～ 約 32mg

の範囲である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 24】

1 つ以上の治療用量又は各治療用量が、

(a) 約 $100 \mu\text{g} / \text{kg}$ ～ 約 $600 \mu\text{g} / \text{kg}$; 又は

(b) 約 5mg ～ 約 96mg

の範囲である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 25】

1 つ以上の治療用量又は前記第 1 の治療用量が、

(a) 約 $1 \mu\text{g} / \text{kg}$; 又は

(b) 約 $50 \mu\text{g}$ ～ 約 $80 \mu\text{g}$

である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 26】

1 つ以上の治療用量又は前記第 1 の治療用量が、

(a) 約 $3 \mu\text{g} / \text{kg}$; 又は

(b) 約 $150 \mu\text{g}$ ～ 約 $240 \mu\text{g}$

である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 27】

1 つ以上の治療用量又は前記第 1 の治療用量が、

(a) 約 $6 \mu\text{g} / \text{kg}$; 又は

(b) 約 $300 \mu\text{g}$ ～ 約 $480 \mu\text{g}$

である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 28】

1 つ以上の治療用量又は前記第 1 の治療用量が、

10

20

30

40

50

- (a) 約 $12 \mu\text{g} / \text{kg}$; 又は
- (b) 約 $600 \mu\text{g}$ ~ 約 $960 \mu\text{g}$

である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 29】

1 つ以上の治療用量又は前記第 1 の治療用量が、

- (a) 約 $24 \mu\text{g} / \text{kg}$; 又は
- (b) 約 1.2mg ~ 約 1.92mg

である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 30】

1 つ以上の治療用量又は前記第 1 の治療用量が、

- (a) 約 $48 \mu\text{g} / \text{kg}$; 又は
- (b) 約 2.4mg ~ 約 3.84mg

である、請求項 19 に記載の方法。

10

【請求項 31】

1 つ以上の治療用量又は前記第 1 の治療用量が、

- (a) 約 $96 \mu\text{g} / \text{kg}$; 又は
- (b) 約 4.8mg ~ 約 7.68mg

である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 32】

1 つ以上の治療用量又は前記第 1 の治療用量が、

- (a) 約 $192 \mu\text{g} / \text{kg}$; 又は
- (b) 約 9.6mg ~ 約 15.36mg

である、請求項 19 に記載の方法。

20

【請求項 33】

1 つ以上の治療用量又は前記第 1 の治療用量が、

- (a) 約 $384 \mu\text{g} / \text{kg}$; 又は
- (b) 約 19.2mg ~ 約 30.72mg

である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 34】

1 つ以上の治療用量又は前記第 1 の治療用量が、

- (a) 約 $600 \mu\text{g} / \text{kg}$; 又は
- (b) 約 30mg ~ 約 48mg

である、請求項 19 に記載の方法。

30

【請求項 35】

治療用量の前記二重特異性抗体を投与することが、

- (a) 第 1 の治療用量を投与すること；及び
- (b) 前記治療用量を、最終的な治療用量に漸増させること

を含む、請求項 1 ~ 34 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 36】

前記治療用量を漸増させる前に、前記第 1 の治療用量と同じ第 2 の治療用量を投与することを含む、請求項 35 に記載の方法。

40

【請求項 37】

工程 (b) が、前記治療用量を 2 回以上漸増させることを含む、請求項 35 又は請求項 36 に記載の方法。

【請求項 38】

各用量漸増が、前の用量の 2 倍以下の倍増をもたらす、請求項 35 ~ 37 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 39】

前記第 1 の治療用量が、

- (a) 約 $1 \mu\text{g} / \text{kg}$ ~ 約 $6 \mu\text{g} / \text{kg}$; 又は

50

(b) 約 $50 \mu\text{g}$ ～ 約 $480 \mu\text{g}$
の範囲である、請求項 35 ～ 38 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 40】

前記第 1 の治療用量が、

(a) 約 $1 \mu\text{g} / \text{kg}$; 又は

(b) 約 $50 \mu\text{g}$ ～ 約 $80 \mu\text{g}$

である、請求項 35 ～ 38 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 41】

前記第 1 の治療用量が、

(a) 約 $3 \mu\text{g} / \text{kg}$; 又は

(b) 約 $150 \mu\text{g}$ ～ 約 $240 \mu\text{g}$

である、請求項 35 ～ 38 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 42】

前記第 1 の治療用量が、

(a) 約 $6 \mu\text{g} / \text{kg}$; 又は

(b) 約 $300 \mu\text{g}$ ～ 約 $480 \mu\text{g}$

である、請求項 35 ～ 38 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 43】

前記最終的な治療用量が、

(a) 約 $5 \mu\text{g} / \text{kg}$ ～ 約 $600 \mu\text{g} / \text{kg}$; 又は

(b) 約 $150 \mu\text{g}$ ～ 約 48mg

の範囲である、請求項 35 ～ 38 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 44】

前記最終的な治療用量が、

(a) 約 $10 \mu\text{g} / \text{kg}$ ～ 約 $200 \mu\text{g} / \text{kg}$; 又は

(b) 約 $500 \mu\text{g}$ ～ 約 16mg

の範囲である、請求項 35 ～ 38 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 45】

前記最終的な治療用量が、

(a) 約 $50 \mu\text{g} / \text{kg}$ ～ 約 $400 \mu\text{g} / \text{kg}$; 又は

(b) 約 2.5mg ～ 約 32mg

の範囲である、請求項 35 ～ 38 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 46】

前記最終的な治療用量が、

(a) 約 $100 \mu\text{g} / \text{kg}$ ～ 約 $600 \mu\text{g} / \text{kg}$; 又は

(b) 約 5mg ～ 約 96mg

の範囲である、請求項 35 ～ 38 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 47】

前記最終的な治療用量が、

(a) 約 $6 \mu\text{g} / \text{kg}$; 又は

(b) 約 $300 \mu\text{g}$ ～ 約 $480 \mu\text{g}$

である、請求項 35 ～ 38 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 48】

前記最終的な治療用量が、

(a) 約 $12 \mu\text{g} / \text{kg}$; 又は

(b) 約 $600 \mu\text{g}$ ～ 約 $960 \mu\text{g}$

である、請求項 35 ～ 38 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 49】

前記最終的な治療用量が、

(a) 約 $24 \mu\text{g} / \text{kg}$; 又は

10

20

30

40

50

(b) 約 1.2 mg ~ 約 1.92 mg

である、請求項 35 ~ 38 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 50】

前記最終的な治療用量が、

(a) 約 48 µg / kg ; 又は

(b) 約 2.4 mg ~ 約 3.84 mg

である、請求項 35 ~ 38 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 51】

前記最終的な治療用量が、

(a) 約 96 µg / kg ; 又は

(b) 約 4.8 mg ~ 約 7.68 mg

である、請求項 35 ~ 38 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 52】

前記最終的な治療用量が、

(a) 約 192 µg / kg ; 又は

(b) 約 9.6 mg ~ 約 15.36 mg

である、請求項 35 ~ 38 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 53】

前記最終的な治療用量が、

(a) 約 384 µg / kg ; 又は

(b) 約 19.2 mg ~ 約 30.72 mg

である、請求項 35 ~ 38 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 54】

前記最終的な治療用量が、

(a) 約 600 µg / kg ; 又は

(b) 約 30 mg ~ 約 48 mg

である、請求項 35 ~ 38 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 55】

前記二重特異性抗体の前記第 1 の治療用量を投与する前に、前記二重特異性抗体のプライミング用量を、前記対象に投与することを含む、請求項 1 ~ 54 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 56】

前記プライミング用量が、前記第 1 の治療用量未満である、請求項 55 に記載の方法。

【請求項 57】

前記プライミング用量が、前記第 1 の治療用量に等しい、請求項 55 に記載の方法。

【請求項 58】

前記プライミング用量の投与が、前記第 1 の治療用量を投与する 1 週間前に開始される、請求項 55 ~ 57 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 59】

前記プライミング用量が、分割される、請求項 55 又は請求項 58 に記載の方法。

【請求項 60】

前記プライミング用量が、2 日間の期間にわたって投与される、請求項 59 に記載の方法。

【請求項 61】

前記プライミング用量の半分未満が、1 日目に投与され、前記プライミング用量の残りが、2 日目に投与される、請求項 60 に記載の方法。

【請求項 62】

前記プライミング用量の約 3 分の 1 が、1 日目に投与され、前記プライミング用量の約 3 分の 2 が、2 日目に投与される、請求項 61 に記載の方法。

【請求項 63】

10

20

30

40

50

前記プライミング用量が、

(a) 約 $0.5 \mu\text{g} / \text{kg}$ ～ 約 $6 \mu\text{g} / \text{kg}$; 又は

(b) 約 $25 \mu\text{g}$ ～ 約 $480 \mu\text{g}$

の範囲である、請求項 55 ～ 62 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 64】

前記プライミング用量が、

(a) 約 $1 \mu\text{g} / \text{kg}$; 又は

(b) 約 $50 \mu\text{g}$ ～ 約 $80 \mu\text{g}$

である、請求項 63 に記載の方法。

【請求項 65】

前記プライミング用量が、

(a) 約 $2 \mu\text{g} / \text{kg}$; 又は

(b) 約 $100 \mu\text{g}$ ～ 約 $160 \mu\text{g}$

である、請求項 63 に記載の方法。

【請求項 66】

前記プライミング用量が、

(a) 約 $3 \mu\text{g} / \text{kg}$; 又は

(b) 約 $150 \mu\text{g}$ ～ 約 $240 \mu\text{g}$

である、請求項 63 に記載の方法。

【請求項 67】

前記プライミング用量が、

(a) 約 $4 \mu\text{g} / \text{kg}$; 又は

(b) 約 $200 \mu\text{g}$ ～ 約 $320 \mu\text{g}$

である、請求項 63 に記載の方法。

【請求項 68】

前記プライミング用量が、

(a) 約 $5 \mu\text{g} / \text{kg}$; 又は

(b) 約 $250 \mu\text{g}$ ～ 約 $400 \mu\text{g}$

である、請求項 63 に記載の方法。

【請求項 69】

前記プライミング用量が、

(a) 約 $6 \mu\text{g} / \text{kg}$; 又は

(b) 約 $300 \mu\text{g}$ ～ 約 $480 \mu\text{g}$

である、請求項 63 に記載の方法。

【請求項 70】

(a) 前記治療の 1 日目に、前記対象に、前記二重特異性抗体のプライミング用量の 3 分の 1 を投与すること；

(b) 前記治療の 2 日目に、前記対象に、前記二重特異性抗体の前記プライミング用量の 3 分の 2 を投与すること；

(c) 前記治療の 5 ～ 11 日目のうちの 1 つに、前記対象に、第 1 の治療用量を投与すること；

(d) 前記治療の 12 ～ 18 日目のうちの 1 つに、前記対象に、第 2 の治療用量を投与すること；及び

(e) 前記治療の 19 ～ 25 日目のうちの 1 つに、前記対象に、第 3 の治療用量を投与すること

を含む、請求項 1 ～ 34 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 71】

(a) 前記治療の 1 日目に、前記対象に、前記二重特異性抗体の前記プライミング用量の 3 分の 1 を投与すること；

(b) 前記治療の 2 日目に、前記対象に、前記二重特異性抗体の前記プライミング用量

10

20

30

40

50

の 3 分の 2 を投与すること；

（c）前記治療の 6 ～ 10 日目のうちの 1 つに、前記対象に、第 1 の治療用量を投与すること；

（d）前記治療の 13 ～ 17 日目のうちの 1 つに、前記対象に、第 2 の治療用量を投与すること；及び

（e）前記治療の 20 ～ 24 日目のうちの 1 つに、前記対象に、第 3 の治療用量を投与すること

を含む、請求項 70 に記載の方法。

【請求項 72】

（a）前記治療の 1 日目に、前記対象に、前記二重特異性抗体の前記プライミング用量の 3 分の 1 を投与すること；

（b）前記治療の 2 日目に、前記対象に、前記二重特異性抗体の前記プライミング用量の 3 分の 2 を投与すること；

（c）前記治療の 7 ～ 9 日目のうちの 1 つに、前記対象に、第 1 の治療用量を投与すること；

（d）前記治療の 14 ～ 16 日目のうちの 1 つに、前記対象に、第 2 の治療用量を投与すること；及び

（e）前記治療の 21 ～ 23 日目のうちの 1 つに、前記対象に、第 3 の治療用量を投与すること

を含む、請求項 70 に記載の方法。

【請求項 73】

（a）前記治療の 1 日目に、前記対象に、前記二重特異性抗体のプライミング用量の 3 分の 1 を投与すること；

（b）前記治療の 2 日目に、前記対象に、前記二重特異性抗体の前記プライミング用量の 3 分の 2 を投与すること；

（c）前記治療の 8 日目に、前記対象に、第 1 の治療用量を投与すること；

（d）前記治療の 15 日目に、前記対象に、第 2 の治療用量を投与すること；及び

（e）前記治療の 22 日目に、前記対象に、第 3 の治療用量を投与すること

を含む、請求項 70 に記載の方法。

【請求項 74】

前記プライミング用量が、前記第 1 の治療用量と同じである、請求項 70 ～ 73 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 75】

前記第 1 の治療用量が、前記プライミング用量の 2 ～ 8 倍である、請求項 70 ～ 73 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 76】

前記第 1 の治療用量が、前記プライミング用量の 2 倍である、請求項 70 ～ 73 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 77】

前記第 1 の治療用量が、前記プライミング用量の 4 倍である、請求項 70 ～ 73 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 78】

前記第 1 の治療用量が、前記プライミング用量の 8 倍である、請求項 70 ～ 73 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 79】

前記第 2 の治療用量が、前記第 1 の治療用量に等しい、請求項 70 ～ 78 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 80】

前記第 3 の治療用量が、前記第 1 の治療用量と同じである、請求項 70 ～ 79 のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 8 1】

前記二重特異性抗体の副作用を軽減する 1 つ以上の薬剤を前記対象に投与することをさらに含む、請求項 1 ～ 8 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 2】

前記薬剤が、前記二重特異性抗体による治療を開始する前に、それと同時に、若しくはその後、又は上記の任意の組み合わせで投与される、請求項 8 1 に記載の方法。

【請求項 8 3】

前記副作用が、サイトカイン放出症候群（CRS）である、請求項 8 1 又は請求項 8 2 に記載の方法。

【請求項 8 4】

前記 1 つ以上の薬剤が、CRS の発症又は重症度を減少させる、請求項 8 3 に記載の方法。

【請求項 8 5】

前記 1 つ以上の薬剤が、グルココルチコイドを含む、請求項 8 1 ～ 8 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 6】

前記グルココルチコイドが、メチルプレドニゾンである、請求項 8 5 に記載の方法。

【請求項 8 7】

前記メチルプレドニゾンが、少なくとも 2 mg / kg の用量で与えられる、請求項 8 6 に記載の方法。

【請求項 8 8】

前記 1 つ以上の薬剤が、パラセタモール、アセトアミノフェン、抗ヒスタミン剤、ステロイド、抗 T 細胞指向性治療、又はそれらの任意の組み合わせを含む、請求項 8 1 ～ 8 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 9】

前記 1 つ以上の薬剤が、トシリズマブ、カナキヌマブ、又はそれらの任意の組み合わせである抗 T 細胞指向性治療を含む、請求項 8 8 に記載の方法。

【請求項 9 0】

第 2 の治療剤を前記対象に投与することをさらに含む、請求項 1 ～ 8 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 1】

前記二重特異性抗体及び前記第 2 の治療剤が、同時に、別々に、又はある期間にわたって投与される、請求項 9 0 に記載の方法。

【請求項 9 2】

前記第 2 の治療剤が、 γ セクレターゼ阻害剤（GSI）である、請求項 9 0 又は 9 1 に記載の方法。

【請求項 9 3】

前記 GSI が、LY-450139、PF-5212362、BMS-708163、MK-0752、ELN-318463、BMS-299897、LY-411575、DAPT、AL-101（BMS-906024）、AL-102（BMS-986115）、PF-3084014、RO4929097、又は LY3039478 である、請求項 9 2 に記載の方法。

【請求項 9 4】

前記 GSI が、AL-102 である、請求項 9 3 に記載の方法。

【請求項 9 5】

前記 GSI が、経口投与される、請求項 9 2 ～ 9 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 6】

前記 GSI が、前記二重特異性抗体の投与の前に投与される、請求項 9 2 ～ 9 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 7】

10

20

30

40

50

前記第2の治療剤が、免疫調節剤である、請求項90又は91に記載の方法。

【請求項98】

前記第2の治療剤が、免疫チェックポイント阻害剤である、請求項90又は91に記載の方法。

【請求項99】

前記第2の治療剤が、TIM-3阻害剤である、請求項90又は91に記載の方法。

【請求項100】

前記TIM-3阻害剤が、MBG453である、請求項99に記載の方法。

【請求項101】

前記第2の治療剤が、LAG-3阻害剤である、請求項90又は91に記載の方法。

10

【請求項102】

前記LAG-3阻害剤が、LAG525である、請求項101に記載の方法。

【請求項103】

前記第2の治療剤が、PD-1阻害剤である、請求項90又は91に記載の方法。

【請求項104】

前記PD-1阻害剤が、PDR001、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、ピディリズマブ、MED10680、REGN2810、TSR-042、PF-06801591、BGB-A317、BGB-108、INC5HR1210、又はAMP-224である、請求項103に記載の方法。

【請求項105】

20

前記PD-1阻害剤が、PDR001である、請求項103又は104に記載の方法。

【請求項106】

前記PD-1阻害剤が、約100mgを4週間に1回、又は約200mgを4週間に1回、又は約300mgを4週間に1回、又は約400mgを4週間に1回、又は約500mgを4週間に1回の用量で投与される、請求項104又は105に記載の方法。

【請求項107】

前記PD-1阻害剤が、約400mgを4週間に1回の用量で投与される、請求項106に記載の方法。

【請求項108】

前記第2の治療剤が、静脈内投与される、請求項90～107のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項109】

前記対象が、少なくとも2つの以前の治療計画で以前に治療されている、請求項1～108のいずれか一項に記載の方法。

【請求項110】

前記以前の治療計画が、多重特異性抗体、例えば、二重特異性抗体を含まなかった、請求項109に記載の方法。

【請求項111】

前記以前の治療計画が、免疫調節薬（IMiD）、プロテアソーム阻害剤、抗CD38阻害剤、又はそれらの任意の組み合わせを含んでいた、請求項109又は110に記載の方法。

40

【請求項112】

前記以前の治療計画が、レナリドミド、ポマリドミド、又はその両方であるIMiDを含んでいた、請求項109～111のいずれか一項に記載の方法。

【請求項113】

前記以前の治療計画が、ボルテゾミブ、カーフィルゾミブ、又はその両方であるプロテアソーム阻害剤を含んでいた、請求項109～112のいずれか一項に記載の方法。

【請求項114】

前記以前の治療計画が、抗CD38抗体である抗CD38阻害剤を含んでいた、請求項109～113のいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 1 1 5】

前記抗 C D 3 8 抗体が、ダラツマブであった、請求項 1 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 1 6】

前記以前の治療計画が、自家骨髄移植、B C M A C A R - T、B C M A 抗体-薬物コンジュゲート、又はそれらの任意の組み合わせを含んでいた、請求項 1 0 9 ~ 1 1 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 1 7】

前記対象が、

- (a) B S B M 3 に対する重度の過敏性反応の病歴を有さない；
- (b) 以前の B C M A 標的化薬剤に対する毒性の病歴を有さない； 10
- (c) 治療及び／又は予防されている癌以外の何らかの他の悪性疾患を有さない；
- (d) 何らかの活動性、判明しているか又は疑わしい自己免疫疾患を有さない；
- (e) この方法の開始前の少なくとも 1 週間、中断することができない併用禁止薬による治療を現在受けている；
- (f) ヒト免疫不全ウイルス (H I V)、活動性 B 型肝炎ウイルス (H B V)、又は C 型肝炎ウイルス (H C V) に感染していない；
- (g) 以下のいずれかを含む心機能障害又は臨床的に重大な心疾患を有さない；
- (i) 治療を必要とする鬱血性心不全 (N Y H A グレード ≥ 2)、制御されない高血圧症又は臨床的に重大な不整脈などの、臨床的に重大な及び／又は制御されない心疾患；
- (i i) Q T c F > 4 7 0 m s e c のスクリーニング時 E C G 又は先天性 Q T 延長症候群；又は 20
- (i i i) 試験参加前の 3 か月以内の急性心筋梗塞又は不安定狭心症；
- (h) 溶解性骨病変又は形質細胞腫のための局所放射線療法を除いて、前記第 1 の投与前の 1 4 日以内に放射線療法を受けていない；
- (i) 前記第 1 の投与前の 2 週間以内に大手術を受けていない；
- (j) 全身性慢性ステロイド療法 ($\geq 1 0 m g$ / 日のプレドニゾン若しくは同等物)、又は第 1 の投与の 7 日以内に何らかの免疫抑制療法を使用していない；
- (k) 何らかの免疫抑制薬による全身治療を受けていない；
- (l) グレード ≥ 2 の神経障害、又はグレード ≤ 1 若しくはベースラインまで回復されていない前の治療からの残留毒性作用を有さない； 30
- (m) 形質細胞白血病、及び多発性骨髄腫以外の他の形質細胞様細胞障害を有さない；
- (n) 以下の臨床検査結果のいずれも有さない；
- (i) 治療の開始前の 7 日以内に増殖因子支持薬なしで絶対好中球数 (A N C) < 1 , 0 0 0 / m m 3 ；
- (i i) 治療の開始前の 7 日以内に輸血支援なしで血小板数 < 7 5 , 0 0 0 m m 3 ；
- (i i i) 正常範囲の上限 (U L N) の 1 . 5 倍超のビリルビン；
- (i v) U L N の 3 倍超のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (A S T) 又はアラニンアミノトランスフェラーゼ (A L T) ；又は
- (v) コッククロフト・ゴールト式に従って 3 0 m l / 分未満の計算クレアチニンクリアランス； 40
- (o) 前記第 1 の投与前の 2 週間以内に全身治療を必要とする活動性感染症又は他の重度の感染症を有さない；
- (p) P O E M S 症候群 (多発ニューロパシー、臓器肥大症、内分泌障害、モノクローナルタンパク質、皮膚の変化を伴う形質細胞悪液質) を有さない；
- (q) どの時期においても以前に同種 S C T を有していたことがない；又は
- (r) 前記第 1 の投与の 4 週間以内に感染症 (例えばインフルエンザ、水痘、肺炎球菌) に対する何らかの生ワクチンを使用していない；
- (s) 前記第 1 の投与前の 1 4 日又は 5 半減期以内のいずれか短い方で、細胞毒性若しくは小分子標的化抗腫瘍薬、又は何らかの実験的治療で治療されていない；
- (t) 治療の開始前の 2 週間以内に造血コロニー刺激増殖因子 (例えば G - C S F、M 50

ー C S F)、トロンボポエチン模倣薬又は赤血球生成刺激剤を開始していなかった；

(u) 治療の直前の28日以内に感染症予防のための静脈内IG注入を受けていなかった；

(v) 治療の開始前の2週間以内に、症候性CNS転移、又は局所CNS指向性治療（放射線療法若しくは手術など）を必要とするCNS転移の悪性度又は存在による活発な中枢神経系（CNS）関与、又はコルチコステロイドの増加する用量を有していなかった；

(w) 治療を妨げる可能性が高い重篤な内科的疾患若しくは精神疾患を有さない；

(x) 女性が、妊娠中又は授乳中（nursing）（授乳中（lactating））でない場合；

(y) 妊娠の可能性のある女性（妊娠することが生理学的に可能な女性として定義される）が、試験薬の投与中及び試験薬の最後の投与後の6か月間、2つの効果的な避妊方法を使用している場合、前記効果的な避妊方法の少なくとも1つが、非常に効果的な避妊方法である（例えば、i）全面的な禁欲、ii）女性の不妊手術、iii）男性の不妊手術、又はiv）経口式、注射式若しくは植込み式のホルモン避妊法の使用又は子宮内器具（IUD）若しくは子宮内システム（IUS）の設置、又は同等の有効性を有する他の形態のホルモン避妊（失敗率<1%）、例えばホルモン膣リング又は経皮ホルモン避妊）；又は

(z) それらの任意の組み合わせである、請求項1～116のいずれか一項に記載の方法。

【請求項118】

前記二重特異性抗体の投与が、前記対象が毒性を生じ、IMWGによる疾患進行の臨床的証拠を有するまで継続し、及び／又は治療が、治療担当医師の裁量で中断される、請求項1～117のいずれか一項に記載の方法。

【請求項119】

前記二重特異性抗体が、

(a) 前記二重特異性抗体；

(b) ヒスチジン；

(c) スクロース；及び

(d) PS20

を含む医薬組成物の形態で投与される、請求項1～118のいずれか一項に記載の方法。

【請求項120】

前記医薬組成物が、液体の形態である、請求項119に記載の方法。

【請求項121】

前記医薬組成物中の前記ヒスチジン濃度が、約20mMである、請求項119又は請求項120に記載の方法。

【請求項122】

前記医薬組成物中の前記スクロース濃度が、約240mMである、請求項119～121のいずれか一項に記載の方法。

【請求項123】

前記医薬組成物中の前記PS20濃度が、約0.04%である、請求項119～122のいずれか一項に記載の方法。

【請求項124】

前記医薬組成物のpHが、約5.5±0.3である、請求項119～123のいずれか一項に記載の方法。

【請求項125】

(a) ヒトBCMA及びヒトCD3に結合し、

(i) アミノ酸配列が配列番号1のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド；

(ii) アミノ酸配列が配列番号2のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチド；及び

(iii) アミノ酸配列が配列番号3のアミノ酸配列を含む第3のポリペプチド

を含む10mg/mLの二重特異性抗体；

- (b) 20 mM のヒスチジン；
- (c) 240 mM のスクロース；
- (d) 0.04 % の P S 20；及び
- (e) 約 5.5 ± 0.3 の pH

を含むバイアル。

【請求項 126】

癌を治療又は予防する方法であって、それを必要とする対象に、少なくとも B 細胞成熟抗原 (B C M A) 及び T 細胞嚙み合いアームに対する結合特異性を有する多重特異性抗体の 1 つ以上の治療用量を投与することを含み、ここで、任意に B S B M 3 である前記多重特異性抗体が、

10

- (a) 約 1 µg / kg ~ 約 1000 µg / kg；
- (b) 約 0.25 µg / kg ~ 約 1200 µg / kg；
- (c) 約 0.5 µg / kg ~ 約 900 µg / kg；又は
- (d) 約 1 µg / kg ~ 約 600 µg / kg

の用量で前記対象に投与される方法。

【請求項 127】

前記 T 細胞嚙み合いアームが、C D - 3 に結合する、請求項 126 に記載の方法。

【請求項 128】

前記多重特異性抗体が、約 0.5 µg / kg ~ 約 900 µg / kg の用量で前記対象に投与される、請求項 126 又は請求項 127 に記載の方法。

20

【請求項 129】

前記多重特異性抗体が、約 1 µg / kg ~ 約 600 µg / kg の用量で前記対象に投与される、請求項 126 又は 127 に記載の方法。

【請求項 130】

前記多重特異性抗体が、約 1 µg / kg の用量で前記対象に投与される、請求項 127 又は請求項 129 に記載の方法。

【請求項 131】

前記多重特異性抗体が、約 3 µg / kg の用量で前記対象に投与される、請求項 127 又は請求項 129 に記載の方法。

【請求項 132】

前記多重特異性抗体が、約 6 µg / kg の用量で前記対象に投与される、請求項 127 又は請求項 129 に記載の方法。

30

【請求項 133】

前記多重特異性抗体が、約 10 µg / kg の用量で前記対象に投与される、請求項 127 又は請求項 129 に記載の方法。

【請求項 134】

前記多重特異性抗体が、約 12 µg / kg の用量で前記対象に投与される、請求項 127 又は請求項 129 に記載の方法。

【請求項 135】

前記多重特異性抗体が、約 20 µg / kg ~ 約 40 µg / kg の用量で前記対象に投与される、請求項 127 又は請求項 129 に記載の方法。

40

【請求項 136】

前記多重特異性抗体が、約 24 µg / kg の用量で前記対象に投与される、請求項 127 又は請求項 129 に記載の方法。

【請求項 137】

前記多重特異性抗体が、約 30 µg / kg の用量で前記対象に投与される、請求項 127 又は請求項 129 に記載の方法。

【請求項 138】

前記多重特異性抗体が、約 40 µg / kg ~ 約 80 µg / kg の用量で前記対象に投与される、請求項 127 又は請求項 129 に記載の方法。

50

【請求項 1 3 9】

前記多重特異性抗体が、約 $48 \mu\text{g} / \text{kg}$ の用量で前記対象に投与される、請求項 1 2 7 又は請求項 1 2 9 に記載の方法。

【請求項 1 4 0】

前記多重特異性抗体が、約 $80 \mu\text{g} / \text{kg}$ ～約 $120 \mu\text{g} / \text{kg}$ の用量で前記対象に投与される、請求項 1 2 7 又は請求項 1 2 9 に記載の方法。

【請求項 1 4 1】

前記多重特異性抗体が、約 $96 \mu\text{g} / \text{kg}$ の用量で前記対象に投与される、請求項 1 2 7 又は請求項 1 2 9 に記載の方法。

【請求項 1 4 2】

前記多重特異性抗体が、約 $100 \mu\text{g} / \text{kg}$ の用量で前記対象に投与される、請求項 1 2 7 又は請求項 1 2 9 に記載の方法。

【請求項 1 4 3】

前記多重特異性抗体が、約 $150 \mu\text{g} / \text{kg}$ ～約 $250 \mu\text{g} / \text{kg}$ の用量で前記対象に投与される、請求項 1 2 7 又は請求項 1 2 9 に記載の方法。

【請求項 1 4 4】

前記多重特異性抗体が、約 $200 \mu\text{g} / \text{kg}$ の用量で前記対象に投与される、請求項 1 2 7 又は請求項 1 2 9 に記載の方法。

【請求項 1 4 5】

前記多重特異性抗体が、約 $300 \mu\text{g} / \text{kg}$ ～約 $500 \mu\text{g} / \text{kg}$ の用量で前記対象に投与される、請求項 1 2 7 又は請求項 1 2 9 に記載の方法。

【請求項 1 4 6】

前記多重特異性抗体が、約 $400 \mu\text{g} / \text{kg}$ の用量で前記対象に投与される、請求項 1 2 7 又は請求項 1 2 9 に記載の方法。

【請求項 1 4 7】

前記多重特異性抗体が、約 $500 \mu\text{g} / \text{kg}$ ～約 $700 \mu\text{g} / \text{kg}$ の用量で前記対象に投与される、請求項 1 2 7 又は請求項 1 2 9 に記載の方法。

【請求項 1 4 8】

前記多重特異性抗体が、約 $600 \mu\text{g} / \text{kg}$ の用量で前記対象に投与される、請求項 1 2 7 又は請求項 1 2 9 に記載の方法。

【請求項 1 4 9】

前記多重特異性抗体が、前記対象に静脈内投与される、請求項 1 2 6 ～ 1 4 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 5 0】

前記多重特異性抗体が、2 時間の期間にわたって投与される、請求項 1 2 6 ～ 1 4 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 5 1】

前記多重特異性抗体が、4 週間にわたって週に 1 回、前記対象に投与される、請求項 1 2 6 ～ 1 5 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 5 2】

前記対象が、前記第 1 の治療用量を投与する前に、プライミング用量を投与される、請求項 1 2 6 ～ 1 5 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 5 3】

前記プライミング用量の投与が、分割される、請求項 1 5 2 に記載の方法。

【請求項 1 5 4】

前記プライミング用量が、2 日間にわたって前記対象に与えられる、請求項 1 5 2 又は 1 5 3 に記載の方法。

【請求項 1 5 5】

前記プライミング用量の $\frac{3}{4}$ が、1 日目に与えられ、前記プライミング用量の $\frac{3}{4}$ の $\frac{1}{4}$ が、2 日目に与えられる、請求項 1 5 4 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 1 5 6】

前記 2 つの日が連続している、請求項 1 5 4 又は請求項 1 5 5 に記載の方法。

【請求項 1 5 7】

前記ブライミング用量が、前記治療用量より少ない用量である、請求項 1 5 2 ～ 1 5 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 5 8】

前記対象が、副作用軽減剤を投与される、請求項 1 2 7 ～ 1 5 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 5 9】

前記副作用軽減剤が、サイトカイン放出症候群（C R S）の発症又は重症度を減少させる、請求項 1 5 8 に記載の方法。

10

【請求項 1 6 0】

前記副作用軽減剤が、グルココルチコイドである、請求項 1 5 8 又は 1 5 9 に記載の方法。

【請求項 1 6 1】

前記グルココルチコイドが、メチルプレドニゾロンである、請求項 1 6 0 に記載の方法。

【請求項 1 6 2】

前記メチルプレドニゾロンが、少なくとも 2 m g / k g 与えられる、請求項 1 6 1 に記載の方法。

20

【請求項 1 6 3】

前記副作用軽減剤が、パラセタモール、アセトアミノフェン、抗ヒスタミン剤、ステロイド、抗 T 細胞指向性治療、又はそれらの任意の組み合わせである、請求項 1 5 8 又は 1 5 9 に記載の方法。

【請求項 1 6 4】

前記副作用軽減剤が、トシリズマブ、カナキヌマブ、又はそれらの任意の組み合わせである抗 T 細胞指向性治療である、請求項 1 6 3 に記載の方法。

【請求項 1 6 5】

前記対象が、第 2 の治療剤を投与される、請求項 1 2 6 ～ 1 6 4 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 1 6 6】

前記多重特異性抗体及び前記第 2 の治療剤が、同時に、別々に、又はある期間にわたって投与される、請求項 1 6 5 に記載の方法。

【請求項 1 6 7】

前記第 2 の治療剤が、γ セクレターゼ阻害剤（G S I）である、請求項 1 6 5 又は 1 6 6 に記載の方法。

【請求項 1 6 8】

前記 G S I が、L Y - 4 5 0 1 3 9、P F - 5 2 1 2 3 6 2、B M S - 7 0 8 1 6 3、M K - 0 7 5 2、E L N - 3 1 8 4 6 3、B M S - 2 9 9 8 9 7、L Y - 4 1 1 5 7 5、D A P T、A L - 1 0 1（B M S - 9 0 6 0 2 4）、A L - 1 0 2（B M S - 9 8 6 1 1 5）、P F - 3 0 8 4 0 1 4、R O 4 9 2 9 0 9 7、又は L Y 3 0 3 9 4 7 8 である、請求項 1 6 7 に記載の方法。

40

【請求項 1 6 9】

前記 G S I が、A L - 1 0 2 である、請求項 1 6 8 に記載の方法。

【請求項 1 7 0】

前記 G S I が、経口投与される、請求項 1 6 7 ～ 1 6 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 7 1】

前記 G S I が、前記多重特異性抗体の投与の前に投与される、請求項 1 6 7 ～ 1 7 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 7 2】

50

前記第2の治療剤が、免疫調節剤である、請求項165又は166に記載の方法。

【請求項173】

前記第2の治療剤が、免疫チェックポイント阻害剤である、請求項165又は166に記載の方法。

【請求項174】

前記第2の治療剤が、TIM-3阻害剤である、請求項165又は166に記載の方法。

【請求項175】

前記TIM-3阻害剤が、MBG453である、請求項174に記載の方法。

【請求項176】

前記第2の治療剤が、LAG-3阻害剤である、請求項165又は166に記載の方法。

【請求項177】

前記LAG-3阻害剤が、LAG525である、請求項176に記載の方法。

【請求項178】

前記第2の治療剤が、PD-1阻害剤である、請求項165又は166に記載の方法。

【請求項179】

前記PD-1阻害剤が、PDR001、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、ピディリズマブ、MED10680、REGN2810、TSR-042、PF-06801591、BGB-A317、BGB-108、INCSHR1210、又はAMP-224である、請求項178に記載の方法。

【請求項180】

前記PD-1阻害剤が、PDR001である、請求項178又は179に記載の方法。

【請求項181】

前記PD-1阻害剤が、約100mgを4週間に1回、又は約200mgを4週間に1回、又は約300mgを4週間に1回、又は約400mgを4週間に1回、又は約500mgを4週間に1回の用量で投与される、請求項179又は180に記載の方法。

【請求項182】

前記PD-1阻害剤が、約400mgを4週間に1回の用量で投与される、請求項181に記載の方法。

【請求項183】

前記第2の治療剤が、静脈内投与される、請求項165～182のいずれか一項に記載の方法。

【請求項184】

前記癌が、血液癌である、請求項126～183のいずれか一項に記載の方法。

【請求項185】

前記血液癌が、多発性骨髄腫である、請求項184に記載の方法。

【請求項186】

前記対象が、再発性及び／又は難治性多発性骨髄腫を有する、請求項184又は185に記載の方法。

【請求項187】

前記対象が、少なくとも2つの以前の治療計画で以前に治療されている、請求項126～186のいずれか一項に記載の方法。

【請求項188】

前記以前の治療計画が、多重特異性抗体を含まなかった、請求項187に記載の方法。

【請求項189】

前記以前の治療計画が、免疫調節薬(IMiD)、プロテアソーム阻害剤、抗CD38阻害剤、又はそれらの任意の組み合わせを含んでいた、請求項187又は188に記載の方法。

【請求項190】

10

20

30

40

50

前記以前の治療計画が、レナリドミド、ポマリドミド、又はその両方であるIMiDを含んでいた、請求項187～189のいずれか一項に記載の方法。

【請求項191】

前記以前の治療計画が、ボルテゾミブ、カーフィルゾミブ、又はその両方であるプロテアソーム阻害剤を含んでいた、請求項187～190のいずれか一項に記載の方法。

【請求項192】

前記以前の治療計画が、抗CD38抗体である抗CD38阻害剤を含んでいた、請求項187～191のいずれか一項に記載の方法。

【請求項193】

前記抗CD38抗体が、ダラツマブであった、請求項192に記載の方法。

【請求項194】

前記以前の治療計画が、自家骨髄移植、BCMA CAR-T、BCMA抗体-薬物コンジュゲート、又はそれらの任意の組み合わせを含んでいた、請求項187～193のいずれか一項に記載の方法。

【請求項195】

前記対象が、

- (a) 1.0 g / d L以上の血清Mタンパク質；
- (b) 200 mg / 24時間以上の尿Mタンパク質；
- (c) 関連FLCの100 mg / Lを超える血清遊離軽鎖（sFLC）；又は
- (d) それらの任意の組み合わせ

を有する、請求項126～194のいずれか一項に記載の方法。

【請求項196】

前記対象が、

- (a) 前記多重特異性抗体に対する重度の過敏性反応の病歴を有さない；
- (b) 以前のBCMA標的化薬剤に対する毒性の病歴を有さない；
- (c) 治療及び／又は予防されている癌以外の何らかの他の悪性疾患を有さない；
- (d) 何らかの活動性、判明しているか又は疑わしい自己免疫疾患を有さない；
- (e) この方法の開始前の少なくとも1週間、中断することができない併用禁止薬による治療を現在受けている；
- (f) ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、活動性B型肝炎ウイルス（HBV）、又はC型肝炎ウイルス（HCV）に感染していない；
- (g) 以下のいずれかを含む心機能障害又は臨床的に重大な心疾患を有さない；
- (i) 治療を必要とする鬱血性心不全（NYHAグレード ≥ 2 ）、制御されない高血圧症又は臨床的に重大な不整脈などの、臨床的に重大な及び／又は制御されない心疾患；
- (i i) QTcF > 470 msecのスクリーニング時ECG又は先天性QT延長症候群；又は
- (i i i) 試験参加前の3か月以内の急性心筋梗塞又は不安定狭心症；
- (h) 溶解性骨病変又は形質細胞腫のための局所放射線療法を除いて、前記第1の投与前の14日以内に放射線療法を受けていない；
- (i) 前記第1の投与前の2週間以内に大手術を受けていない；
- (j) 全身性慢性ステロイド療法（ ≥ 10 mg / 日のプレドニゾン若しくは同等物）、又は第1の投与の7日以内に何らかの免疫抑制療法を使用していない；
- (k) 何らかの免疫抑制薬による全身治療を受けていない；
- (l) グレード ≥ 3 の神経障害、又は過去の治療からのグレード ≥ 2 の残留毒性作用を有さない；
- (m) 形質細胞白血病、及び多発性骨髄腫以外の他の形質細胞様細胞障害を有さない；
- (n) 以下の臨床検査結果のいずれも有さない：
 - (i) 治療の開始前の7日以内に増殖因子支持薬なしで絶対好中球数（ANC） $< 1,000 / \text{mm}^3$ ；
 - (i i) 治療の開始前の7日以内に輸血支援なしで血小板数 $< 75,000 / \text{mm}^3$ ；

10

20

30

40

50

(i i i) 正常範囲の上限 (U L N) の 1 . 5 倍超のビリルビン ;

(i v) U L N の 3 倍超のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (A S T) 又はアラニンアミノトランスフェラーゼ (A L T) ; 又は

(v) コッククロフト・ゴールト式に従って 3 0 m l / 分未満の計算クレアチニンクリアランス ;

(o) 前記第 1 の投与前の 2 週間以内に全身治療を必要とする活動性感染症又は他の重度の感染症を有さない ;

(p) P O E M S 症候群 (多発ニューロパシー、臓器肥大症、内分泌障害、モノクローナルタンパク質、皮膚の変化を伴う形質細胞悪液質) を有さない ;

(q) どの時期においても以前に同種 S C T を有していたことがない ; 又は

(r) 前記第 1 の投与の 4 週間以内に感染症 (例えばインフルエンザ、水痘、肺炎球菌) に対する何らかの生ワクチンを使用していない ;

(s) 前記第 1 の投与前の 1 4 日又は 5 半減期以内のいずれか短い方で、細胞毒性若しくは小分子標的化抗腫瘍薬、又は何らかの実験的治療で治療されていない ;

(t) 治療の開始前の 2 週間以内に造血コロニー刺激増殖因子 (例えば G - C S F 、 M - C S F) 、トロンボポエチン模倣薬又は赤血球生成刺激剤を開始していなかった ;

(u) 治療の直前の 2 8 日以内に感染症予防のための静脈内 I G 注入を受けていなかった ;

(v) 治療の開始前の 2 週間以内に、症候性 C N S 転移、又は局所 C N S 指向性治療 (放射線療法若しくは手術など) を必要とする C N S 転移の悪性度又は存在による活発な中枢神経系 (C N S) 関与、又はコルチコステロイドの増加する用量を有していなかった ;

(w) 治療を妨げる可能性が高い重篤な内科的疾患若しくは精神疾患を有さない ;

(x) 妊娠中又は授乳中 (n u r s i n g) (授乳中 (l a c t a t i n g)) の女性でない ;

(y) 試験薬の投与中及び試験薬の最後の投与後の 9 0 日間にわたって非常に効果的な避妊方法を使用していない限り、妊娠の可能性のある女性 (妊娠することが生理学的に可能な全ての女性として定義される) 、ここで、非常に効果的な避妊方法は、 i) 全面的な禁欲、 i i) 女性の不妊手術、 i i i) 男性の不妊手術、又は (i v) 経口式、注射式若しくは植込み式のホルモン避妊法の使用又は子宮内器具 (I U D) 若しくは子宮内システム (I U S) の設置、又は同等の有効性 (失敗率 < 1 %) を有する他の形態のホルモン避妊、例えばホルモン膣リング又は経皮ホルモン避妊を含む ; 又は

(z) それらの任意の組み合わせである、請求項 1 2 6 ~ 1 9 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 9 7】

前記多重特異性抗体が、二重特異性抗体である、請求項 1 2 6 ~ 1 9 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 9 8】

前記二重特異性抗体が、ヒト B C M A に特異的に結合し、アミノ酸配列が配列番号 1 のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド ; アミノ酸配列が配列番号 2 のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチド ; 及びアミノ酸配列が配列番号 3 のアミノ酸配列を含む第 3 のポリペプチドを含む、請求項 1 9 7 に記載の方法。

【請求項 1 9 9】

前記多重特異性抗体の投与が、前記対象が毒性を生じ、I M W G による疾患進行の臨床的証拠を有するまで継続し、及び／又は治療が、治療担当医師の裁量で中断される、請求項 1 2 6 ~ 1 9 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 0 0】

少なくとも B 細胞成熟抗原 (B C M A) 及び T 細胞嚙み合いアームに対する結合特異性を有する多重特異性抗体と、第 2 の治療剤とを含む組み合わせ治療。

【請求項 2 0 1】

前記第 2 の治療剤が、γ セクレターゼ阻害剤 (G S I) である、請求項 2 0 0 に記載の

組み合わせ治療。

【請求項 202】

前記 G S I が、L Y - 4 5 0 1 3 9、P F - 5 2 1 2 3 6 2、B M S - 7 0 8 1 6 3、M K - 0 7 5 2、E L N - 3 1 8 4 6 3、B M S - 2 9 9 8 9 7、L Y - 4 1 1 5 7 5、D A P T、A L - 1 0 1 (B M S - 9 0 6 0 2 4)、A L - 1 0 2 (B M S - 9 8 6 1 1 5)、P F - 3 0 8 4 0 1 4、R O 4 9 2 9 0 9 7、又は L Y 3 0 3 9 4 7 8 である、請求項 201 に記載の組み合わせ治療。

【請求項 203】

前記 G S I が、A L - 1 0 2 である、請求項 202 に記載の組み合わせ治療。

【請求項 204】

前記第 2 の治療剤が、免疫調節剤である、請求項 200 に記載の組み合わせ治療。

【請求項 205】

前記第 2 の治療剤が、免疫チェックポイント阻害剤である、請求項 200 に記載の組み合わせ治療。

【請求項 206】

前記第 2 の治療剤が、T I M - 3 阻害剤である、請求項 200 に記載の組み合わせ治療。

【請求項 207】

前記 T I M - 3 阻害剤が、M B G 4 5 3 である、請求項 206 に記載の組み合わせ治療。

【請求項 208】

前記第 2 の治療剤が、L A G - 3 阻害剤である、請求項 200 に記載の組み合わせ治療。

【請求項 209】

前記 L A G - 3 阻害剤が、L A G 5 2 5 である、請求項 208 に記載の組み合わせ治療。

【請求項 210】

前記第 2 の治療剤が、P D - 1 阻害剤である、請求項 200 に記載の組み合わせ治療。

【請求項 211】

前記 P D - 1 阻害剤が、P D R 0 0 1、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、ピディリズマブ、M E D I 0 6 8 0、R E G N 2 8 1 0、T S R - 0 4 2、P F - 0 6 8 0 1 5 9 1、B G B - A 3 1 7、B G B - 1 0 8、I N C S H R 1 2 1 0、又は A M P - 2 2 4 である、請求項 210 に記載の組み合わせ治療。

【請求項 212】

前記組み合わせが、約 100 mg、又は約 200 mg、又は約 300 mg、又は約 400 mg、又は約 500 mg の前記第 2 の治療剤を含む、請求項 200 ~ 211 のいずれか一項に記載の組み合わせ治療。

【請求項 213】

前記組み合わせが、約 2 mg、又は約 10 mg、又は約 20 mg、又は約 40 mg、又は約 80 mg、又は約 160 mg、又は約 320 mg の前記化合物；及び約 100 mg、又は約 200 mg、又は約 300 mg、又は約 400 mg、又は約 500 mg の前記第 2 の治療剤を含む、請求項 200 ~ 211 のいずれか一項に記載の組み合わせ治療。

【請求項 214】

癌の治療に使用するための、請求項 200 ~ 213 のいずれか一項に記載の組み合わせ治療。

【請求項 215】

癌の予防に使用するための、請求項 200 ~ 214 のいずれか一項に記載の組み合わせ治療。

【請求項 216】

請求項 90 ~ 124 又は 165 ~ 197 のいずれか一項に記載の方法に従う投与のため

10

20

30

40

50

の、請求項 2 1 4 又は請求項 2 1 5 に記載の組み合わせ治療。

【請求項 2 1 7】

癌を治療又は予防するための薬剤の製造のための、請求項 2 0 0 ～ 2 1 6 のいずれか一項に記載の組み合わせ治療の使用。

【請求項 2 1 8】

癌の治療のための、請求項 2 0 0 ～ 2 1 6 のいずれか一項に記載の組み合わせ治療の使用。

【請求項 2 1 9】

癌の予防のための、請求項 2 0 0 ～ 2 1 6 のいずれか一項に記載の組み合わせ治療の使用。

【請求項 2 2 0】

前記癌が、血液癌である、請求項 2 0 0 ～ 2 1 6 のいずれか一項に記載の組み合わせ治療又は請求項 2 1 7 ～ 2 1 9 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 2 2 1】

前記血液癌が、多発性骨髄腫である、請求項 2 2 0 に記載の組み合わせ治療又は使用。

【請求項 2 2 2】

(a) 少なくとも B 細胞成熟抗原 (B C M A) 及び T 細胞嚙み合いアームに対する結合特異性を有する多重特異性抗体；

(b) ヒスチジン；

(c) スクロース；及び

(d) P S 2 0

を含む医薬組成物。

【請求項 2 2 3】

前記組成物が、液体である、請求項 2 2 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2 4】

前記ヒスチジン濃度が、2 0 m M である、請求項 2 2 2 又は 2 2 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2 5】

前記スクロース濃度が、2 4 0 m M である、請求項 2 2 2 ～ 2 2 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2 6】

前記 P S 2 0 濃度が、0 . 0 4 % である、請求項 2 2 2 ～ 2 2 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2 7】

p H が、約 5 . 5 ± 0 . 3 である、請求項 2 2 2 ～ 2 2 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2 8】

(a) 少なくとも B 細胞成熟抗原 (B C M A) 及び T 細胞嚙み合いアームに対する結合特異性を有する 1 0 m g / m L の多重特異性抗体、

(b) 2 0 m M のヒスチジン；

(c) 2 4 0 m M のスクロース；

(d) 0 . 0 4 % の P S 2 0 ；及び

(e) 約 5 . 5 ± 0 . 3 の p H

を含むバイアル。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

1 . 配列表

本出願は、A S C I I 形式で電子的に提出された配列表を含み、この配列表は、全体が参照により本明細書に援用される。この A S C I I コピーは、2 0 2 0 年 5 月 1 4 日に作

10

20

30

40

50

成され、NOV-011USP4__SL.txtと命名され、15,390バイトのサイズである。

【0002】

2. 参照による援用

本出願において引用される全ての刊行物、特許、特許出願及び他の文献は、それぞれの個々の刊行物、特許、特許出願又は他の文献があらゆる目的のために参照により援用されることが個別に示されているのと同程度に、あらゆる目的のためにその全体が参照により本明細書に援用される。本明細書に援用される参考文献の1つ以上と本開示の教示との間に矛盾がある場合、本明細書の教示が意図される。

【背景技術】

【0003】

BCMAは、B細胞系統の細胞において発現される腫瘍壊死ファミリー受容体(TNFR)メンバーである。BCMA発現は、形質細胞、形質芽球及び活性化B細胞及びメモリーB細胞の亜集団を含む、長寿命形質細胞の運命を仮定する最終分化したB細胞において最も高い。BCMAは、長期体液性免疫を維持するために形質細胞の生存を仲介することに関与する。BCMAの発現は、多くの癌、自己免疫疾患及び感染症と関連付けられている。BCMAの増加した発現を有する癌としては、いくつかの血液癌、例えば多発性骨髄腫、ホジキンリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫、様々な白血病及び膠芽細胞腫が挙げられる。

【0004】

BCMA抗体-薬物コンジュゲート、例えばGSK2857916(GlaxoSmithkline)並びにBMCA及びCD3を標的とする二重特異性BCMA結合分子、例えばPF06863135(Pfizer)、EM901(EngMab)、JNJ-64007957(Janssen)及びAMG420(Amgen)を含む様々なBCMA結合分子が臨床開発中である。Cho et al., 2018, Front Immunol. 9:1821; 国際公開第2016/0166629号パンフレットを参照されたい。

【0005】

CD3二重特異性分子を含む任意の抗体ベースの薬物の主な安全性への懸念の1つは、サイトカイン放出症候群(「CRS」)などの生命に関わる副作用を誘発するその可能性である。Shimabukuro-Vornhagen et al., 2018, J. Immunother Cancer. 6:56を参照されたい。

【発明の概要】

【0006】

したがって、BCMAに結合し、且つ高い有効性を保持しながら、向上した安全性プロファイルを有する(例えば、サイトカイン放出を減少させる)ポリペプチド、例えば抗体及び多重特異性結合分子に対する満たされていない医学的ニーズがある。

【0007】

さらに、CRSを含む望ましくない副作用を生じる可能性を低下させるための、BCMAに結合する抗体及び多重特異性結合分子の適切な投与に対する満たされていない医学的ニーズがある。

【0008】

特に、B細胞成熟抗原(BCMA)結合分子(例えば、本明細書に記載される免疫グロブリンベースの多重特異性結合分子(MBM)であり得る多重特異性抗体)、より特定の、BCMA発現細胞を標的にする能力及びさらにT細胞に噛み合う能力(例えば、CD3結合アームを有することによって)を有するBCMA結合分子を含む、使用の方法、及び製剤、組み合わせ、及び組成物が、本明細書に開示される。方法、製剤、組み合わせ及び組成物は、本明細書においてBSBM3と呼ばれるBCMA結合分子によって例示される。したがって、「BCMA結合分子」への言及は、BSBM3にも適用される。

【0009】

10

20

30

40

50

癌を治療又は予防する方法（例えば、癌の再発（*relapse*）又は再発（*recurrence*）を予防する）であって、約 $0.25 \mu\text{g}/\text{kg}$ ～ 約 $1200 \mu\text{g}/\text{kg}$ （例えば、 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ ～ 約 $1000 \mu\text{g}/\text{kg}$ ）の用量で、BCMA 結合分子を対象に投与することを含む方法が、本明細書に開示される。

【0010】

BCMA 結合分子は、様々な用量で投与され得る。例えば、一実施形態において、BCMA 結合分子は、約 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ ～ 約 $20 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で対象に投与される。一実施形態において、BCMA 結合分子は、約 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ ～ $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で対象に投与される。一実施形態において、BCMA 結合分子は、約 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ ～ $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で対象に投与される。一実施形態において、BCMA 結合分子は、約 $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ ～ $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で対象に投与される。一実施形態において、BCMA 結合分子は、約 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で対象に投与される。一実施形態において、BCMA 結合分子は、約 $3 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で対象に投与される。一実施形態において、BCMA 結合分子は、約 $6 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で対象に投与される。一実施形態において、BCMA 結合分子は、約 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で対象に投与される。一実施形態において、BCMA 結合分子は、約 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ ～ $20 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で対象に投与される。一実施形態において、BCMA 結合分子は、約 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ ～ $15 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で対象に投与される。一実施形態において、BCMA 結合分子は、約 $12 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で対象に投与される。一実施形態において、BCMA 結合分子は、約 $20 \mu\text{g}/\text{kg}$ ～ 約 $40 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で対象に投与される。一実施形態において、BCMA 結合分子は、約 $20 \mu\text{g}/\text{kg}$ ～ 約 $30 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で対象に投与される。一実施形態において、BCMA 結合分子は、約 $24 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で対象に投与される。一実施形態において、BCMA 結合分子は、約 $30 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で対象に投与される。一実施形態において、BCMA 結合分子は、約 $40 \mu\text{g}/\text{kg}$ ～ 約 $80 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で対象に投与される。一実施形態において、BCMA 結合分子は、約 $40 \mu\text{g}/\text{kg}$ ～ 約 $60 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で対象に投与される。一実施形態において、BCMA 結合分子は、約 $48 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で対象に投与される。一実施形態において、BCMA 結合分子は、約 $80 \mu\text{g}/\text{kg}$ ～ 約 $120 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で対象に投与される。一実施形態において、BCMA 結合分子は、約 $80 \mu\text{g}/\text{kg}$ ～ 約 $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で対象に投与される。一実施形態において、BCMA 結合分子は、約 $96 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で対象に投与される。一実施形態において、BCMA 結合分子は、約 $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で対象に投与される。一実施形態において、BCMA 結合分子は、約 $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ ～ 約 $200 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で対象に投与される。一実施形態において、BCMA 結合分子は、約 $150 \mu\text{g}/\text{kg}$ ～ 約 $200 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で対象に投与される。一実施形態において、BCMA 結合分子は、約 $192 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で対象に投与される。一実施形態において、BCMA 結合分子は、約 $150 \mu\text{g}/\text{kg}$ ～ 約 $250 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で対象に投与される。一実施形態において、BCMA 結合分子は、約 $200 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で対象に投与される。一実施形態において、BCMA 結合分子は、約 $300 \mu\text{g}/\text{kg}$ ～ 約 $500 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で対象に投与される。一実施形態において、BCMA 結合分子は、約 $384 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で対象に投与される。一実施形態において、BCMA 結合分子は、約 $400 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で対象に投与される。一実施形態において、BCMA 結合分子は、約 $500 \mu\text{g}/\text{kg}$ ～ 約 $700 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で対象に投与される。一実施形態において、BCMA 結合分子は、約 $600 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で対象に投与される。

【0011】

BCMA 結合分子は、任意の効率的な方法で対象に投与され得る。ある実施形態において、BCMA 結合分子は、対象に静脈内投与される。

【0012】

BCMA 結合分子が、対象に静脈内投与され得る場合、BCMA 結合分子は、特定の期間にわたって投与される。例えば、一実施形態において、BCMA 結合分子は、2 時間の期間にわたって投与され得る。

【0013】

B C M A 結合分子はまた、時間の経過と共に1回以上対象に投与され得る。例えば、一実施形態において、B C M A 結合分子は、4週間にわたって週1回、対象に投与され得る。

【0014】

B C M A 結合分子はまた、プライミング用量として投与され得る。このプライミング用量は、治療用量（例えば、治療的に有効な治療用量）による治療の開始前に投与され得る。プライミング用量は、その後投与される治療用量と等しいか又はそれより少ない用量であり得る。ある実施形態において、B C M A 結合分子は、第1の治療用量より少ない用量でプライミング用量として投与される。プライミング用量は、単回投与で、又は2回以上の投与に分割して投与され得る。ある実施形態において、プライミング用量は、2つの連続する日に与えられる2回の投与に分割される。ある実施形態において、プライミング用量の3分の1が、ある1日に対象に投与され、プライミング用量の3分の2が、翌日に対象に投与される。

10

【0015】

B C M A 結合分子はまた、副作用軽減剤（例えば、アセトアミノフェン及び／又はジフェニルヒドラミン）と共に投与され得る。一実施形態において、副作用軽減剤は、B C M A 結合分子と同時に与えられ得る。一実施形態において、副作用軽減剤は、B C M A 結合分子の前に与えられ得る。一実施形態において、副作用軽減剤は、B C M A 結合分子の後に与えられ得る。

20

【0016】

副作用軽減剤は、ある場合には、サイトカイン放出症候群（CRS）の発症又は重症度を減少させ得る。一実施形態において、副作用軽減剤は、グルココルチコイドである。一実施形態において、グルココルチコイドは、メチルプレドニゾロンである。一実施形態において、メチルプレドニゾロンは、少なくとも2mg/kgの用量で対象に与えられる。一実施形態において、副作用軽減剤は、パラセタモール、アセトアミノフェン、抗ヒスタミン剤、ステロイド、抗T細胞指向性治療、又はそれらの任意の組み合わせである。別の実施形態において、副作用軽減剤は、トシリズマブ、カナキヌマブ、又はそれらの任意の組み合わせである抗T細胞指向性治療である。

【0017】

B C M A 結合分子を投与されたか又は投与されることになる対象はまた、第2の治療剤を投与され得る。ある実施形態において、対象は、第2の治療剤の1つ以上を投与され得る。一実施形態において、B C M A 結合分子及び第2の治療剤は、同時に、別々に、又はある期間にわたって投与される。

30

【0018】

一実施形態において、第2の治療剤は、γセクレターゼ阻害剤（GSI）である。一実施形態において、GSIは、LY-450139、PF-5212362、BMS-708163、MK-0752、ELN-318463、BMS-299897、LY-411575、DAPT、AL-101（BMS-906024）、AL-102（BMS-986115）、PF-3084014、RO4929097、又はLY3039478である。一実施形態において、GSIは、経口投与される。一実施形態において、GSIは、B C M A 結合分子の投与の前に投与される。

40

【0019】

一実施形態において、第2の治療剤は、免疫調節剤である。一実施形態において、第2の治療剤は、免疫チェックポイント阻害剤である。一実施形態において、第2の治療剤は、TIM-3阻害剤である。一実施形態において、TIM-3阻害剤は、MBG453である。一実施形態において、第2の治療剤は、LAG-3阻害剤である。一実施形態において、LAG-3阻害剤は、LAG525である。一実施形態において、第2の治療剤は、PD-1阻害剤である。一実施形態において、PD-1阻害剤は、PDR001、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、ピディリズマブ、MED10680、REGN2810、T

50

S R - 0 4 2、P F - 0 6 8 0 1 5 9 1、B G B - A 3 1 7、B G B - 1 0 8、I N C S H R 1 2 1 0、又はA M P - 2 2 4である。一実施形態において、P D - 1 阻害剤は、P D R 0 0 1である。一実施形態において、P D - 1 阻害剤は、約1 0 0 m gを4週間に1回、又は約2 0 0 m gを4週間に1回、又は約3 0 0 m gを4週間に1回、又は約4 0 0 m gを4週間に1回、又は約5 0 0 m gを4週間に1回の用量で投与される。一実施形態において、P D - 1 阻害剤は、約4 0 0 m gを4週間に1回の用量で投与される。

【0 0 2 0】

第2の治療剤は、任意の効率的な方法で投与され得る。例えば、第2の治療剤は、経口投与され得る。別の実施形態において、第2の治療剤は、静脈内投与され得る。

【0 0 2 1】

B C M A 結合分子及び／又は1つ以上の第2の治療剤は、癌を予防又は治療し得る。一実施形態において、癌は、血液癌である。一実施形態において、血液癌は、多発性骨髄腫である。

【0 0 2 2】

ある実施形態において、対象は、癌を以前に治療されている。一実施形態において、対象は、再発性及び／又は難治性多発性骨髄腫を有する。一実施形態において、対象は、少なくとも2つの以前の治療計画で以前に治療されている。一実施形態において、以前の治療計画は、多重特異性抗体を含まなかった。一実施形態において、以前の治療計画は、免疫調節薬（I M i D）、プロテアソーム阻害剤、抗C D 3 8 阻害剤、又はそれらの任意の組み合わせを含んでいた。一実施形態において、以前の治療計画は、レナリドミド、ポマリドミド、又はその両方であるI M i Dを含んでいた。一実施形態において、以前の治療計画は、ボルテゾミブ、カーフィルゾミブ、又はその両方であるプロテアソーム阻害剤を含んでいた。一実施形態において、以前の治療計画は、抗C D 3 8 抗体である抗C D 3 8 阻害剤を含んでいた。一実施形態において、抗C D 3 8 抗体は、ダラツマブであった。一実施形態において、以前の治療計画は、自家骨髄移植、B C M A C A R - T、B C M A 抗体-薬物コンジュゲート、又はそれらの任意の組み合わせを含んでいた。

【0 0 2 3】

B C M A 結合分子で治療される対象は、（a）1 . 0 g / d L 以上の血清Mタンパク質；（b）2 0 0 m g / 2 4 時間以上の尿Mタンパク質；（c）関連F L C の1 0 0 m g / L を超える血清遊離軽鎖（s F L C）；又は（d）それらの任意の組み合わせを有し得る。

【0 0 2 4】

ある実施形態において、B C M A 結合分子で治療される対象は、臨床効果を提供することが知られている他の抗癌計画による治療に不適格である。

【0 0 2 5】

B C M A 結合分子で治療される対象は、（a）B C M A 結合分子に対する重度の過敏性反応の病歴を有さない；（b）以前のB C M A 標的化薬剤に対する毒性の病歴を有さない；（c）治療及び／又は予防されている癌以外の何らかの他の悪性疾患を有さない；（d）何らかの活動性、判明しているか又は疑わしい自己免疫疾患を有さない；（e）B C M A 結合分子による治療の開始前の少なくとも1週間、中断することができない併用禁止薬による治療を現在受けていない；（f）ヒト免疫不全ウイルス（H I V）、活動性B型肝炎ウイルス（H B V）、又はC型肝炎ウイルス（H C V）に感染していない；（g）以下のいずれかを含む心機能障害又は臨床的に重大な心疾患を有さない：（i）治療を必要とする鬱血性心不全（N Y H A グレード ≥ 2 ）、制御されない高血圧症又は臨床的に重大な不整脈などの、臨床的に重大な及び／又は制御されない心疾患；（i i）Q T c F > 4 7 0 m s e c のスクリーニング時E C G 又は先天性Q T 延長症候群；又は（i i i）B C M A 結合分子による治療の開始前3か月以内の急性心筋梗塞又は不安定狭心症；（h）溶解性骨病変又は形質細胞腫のための局所放射線療法を除いて、B C M A 結合分子の第1の投与前の1 4 日以内に放射線療法を受けていない；（i）B C M A 結合分子の第1の投与前の2週間以内に大手術を受けていない；（j）全身性慢性ステロイド療法（ $\geq 1 0$ m g /

10

20

30

40

50

日のプレドニゾン若しくは同等物)、又はBCMA結合分子の第1の投与の7日以内に何らかの免疫抑制療法を使用していない;(k)何らかの免疫抑制薬による全身治療を受けていない;(l)グレード ≥ 2 の神経障害、又はグレード ≤ 1 若しくはベースラインまで回復されていない過去の治療からの残留毒性作用を有さない;(m)多発性骨髄腫以外の形質細胞白血病又は他の形質細胞様細胞(plasmacytoid)障害を有さない;(n)以下の臨床検査結果のいずれも有さない:(i)治療の開始前の7日以内に増殖因子支持薬なしで絶対好中球数(ANC) $< 1,000/mm^3$;(ii)治療の開始前の7日以内に輸血支援なしで血小板数 $< 75,000/mm^3$;(iii)正常範囲の上限(ULN)の1.5倍超のビリルビン;(iv)ULNの3倍超のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(ALT)又はアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT);又は(v)コッククロフト・ゴールト式に従って $30ml/分$ 未満の計算クレアチニンクリアランス;(o)BCMA結合分子の第1の投与前の2週間以内に全身治療を必要とする活動性感染症又は他の重度の感染症を有さない;(p)POEMS症候群(多発ニューロパシー、臓器肥大症、内分泌障害、モノクローナルタンパク質、皮膚の変化を伴う形質細胞悪液質)を有さない;(q)どの時期においても以前に同種SCTを有していたことがない;(r)BCMA結合分子の第1の投与の4週間以内に感染症(例えばインフルエンザ、水痘、肺炎球菌)に対する何らかの生ワクチンを使用していない;(s)BCMA結合分子の第1の投与前の14日又は5半減期以内のいずれか短い方で、細胞毒性若しくは小分子標的化抗腫瘍薬、又は何らかの実験的治療により治療されていない;(t)治療の開始前の2週間以内に造血コロニー刺激増殖因子(例えばG-CSF、M-CSF)、トロンボポエチン模倣薬又は赤血球生成刺激剤を開始していなかった;(u)治療の直前の28日以内に感染症予防のための静脈内IG注入を受けていなかった;(v)治療の開始前の2週間以内に、症候性CNS転移、又は局所CNS指向性治療(放射線療法若しくは手術など)を必要とするCNS転移の悪性度又は存在による活発な中枢神経系(CNS)関与、又はコルチコステロイドの増加する用量を有していなかった;(w)治療を妨げる可能性が高い重篤な内科的疾患若しくは精神疾患を有さない;(x)妊娠中又は授乳中(nursing)(授乳中(lactating))の女性でない;(y)BCMA結合分子の投与中及びBCMA結合分子の最後の投与後の6か月間にわたって、少なくとも1つの非常に効果的な方法を含む避妊の有効な方法(例えば、2つ)を使用しない限り、妊娠の可能性のある女性(妊娠することが生理学的に可能な女性として定義される)ではなく、ここで、非常に効果的な避妊方法としては、限定はされないが、i)全面的な禁欲、ii)女性の不妊手術、iii)男性の不妊手術、及び(iv)経口式、注射式若しくは植込み式のホルモン避妊法の使用又は子宮内器具(IUD)若しくは子宮内システム(IUS)の設置、又は同等の有効性(失敗率 $< 1\%$)を有する他の形態のホルモン避妊、例えばホルモン膣リング又は経皮ホルモン避妊が挙げられ;他の効果的な避妊方法としては、殺精子発泡剤(例えば、フォーム、ゲル、フィルム、クリーム、若しくは膣坐剤)と共にコンドーム又は閉塞キャップ(ペッサリー若しくは子宮頸部/円蓋キャップ)などの避妊のバリアー法が挙げられ;又は(z)それらの任意の組み合わせである対象を含み得る。

10

20

30

40

50

【0026】

ある実施形態において、BCMA結合分子の投与は、対象が毒性を生じ、IMWGによる疾患進行の臨床的証拠を有するまで継続し、及び/又は治療は、治療担当医師の裁量で中断される。

【0027】

BCMA結合分子及び第2の治療剤を含む組み合わせ治療が、本明細書にさらに開示される。ある実施形態において、組み合わせ治療は、2つ以上の第2の治療剤を含み得る。

【0028】

ある実施形態において、第2の治療剤は、 γ セクレターゼ阻害剤(GSI)。ある実施形態において、GSIは、LY-450139、PF-5212362、BMS-708163、MK-0752、ELN-318463、BMS-299897、LY-411575、DAPT、AL-101(BMS-906024)、AL-102(BMS-9

86115)、PF-3084014、RO4929097、又はLY3039478である。

【0029】

ある実施形態において、第2の治療剤は、免疫調節剤である。ある実施形態において、第2の治療剤は、免疫チェックポイント阻害剤である。ある実施形態において、第2の治療剤は、TIM-3阻害剤である。ある実施形態において、TIM-3阻害剤は、MBG453である。ある実施形態において、第2の治療剤は、LAG-3阻害剤である。ある実施形態において、LAG-3阻害剤は、LAG525である。ある実施形態において、第2の治療剤は、PD-1阻害剤である。ある実施形態において、PD-1阻害剤は、PDR001、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、ビディリズマブ、MED10680、REGN2810、TSR-042、PF-06801591、BGB-A317、BGB-108、INC5HR1210、又はAMP-224である。

10

【0030】

ある実施形態において、組み合わせは、約100mg、又は約200mg、又は約300mg、又は約400mg、又は約500mgの第2の治療剤を含む。ある実施形態において、組み合わせは、約2mg、又は約10mg、又は約20mg、又は約40mg、又は約80mg、又は約160mg、又は約320mgの化合物；及び約100mg、又は約200mg、又は約300mg、又は約400mg、又は約500mgの第2の治療剤を含む。

【0031】

癌の治療に使用するための、開示される組み合わせ治療も、本明細書に記載される。ある実施形態において、組み合わせ治療は、癌の予防に使用するためのものである。

20

【0032】

ある実施形態において、癌を治療又は予防するための薬剤の製造のための、記載される組み合わせ治療の使用が、本明細書に開示される。ある実施形態において、使用は、癌の治療のためのものである。ある実施形態において、使用は、癌の予防のためのものである。

【0033】

ある実施形態において、癌は、血液癌である。ある実施形態において、血液癌は、多発性骨髄腫である。

30

【0034】

(a) BCMA結合分子；(b) ヒスチジン；(c) スクロース；及び(d) PS20を含む医薬組成物が、本明細書にさらに記載される。

【0035】

ある実施形態において、組成物は、液体である。ある実施形態において、ヒスチジン濃度は、20mMである。ある実施形態において、スクロース濃度は、240mMである。ある実施形態において、PS20濃度は、0.04%である。ある実施形態において、pHは、約5.5±0.3である。

【0036】

(a) 10mg/mLのBCMA結合分子；(b) 20mMのヒスチジン；(c) 240mMのスクロース；(d) 0.04%のPS20；及び(e) 約5.5±0.3のpHを含むバイアルも、本明細書に記載される。

40

【図面の簡単な説明】

【0037】

【図1】BSBM3として示されるBCMA結合分子の形式。

【図2-1】図2：図2は、RTCCによってKMS11骨髄腫細胞のBSBM3媒介性T細胞増殖、サイトカイン産生及び特異的溶解を示す。健常なドナーT細胞を、示される濃度でBSBM3又は非標的化(NT)対照抗体の存在下で、1:1比率で、KMS11細胞過剰発現ルシフェラーゼと共に共培養した。図2Aは、24時間の時点で収集された細胞培養上清を用いたMSDアッセイによって測定される際の、IFN γ 及びTNF α の

50

レベルを示す。図 2 B は、フローサイトメトリーを用いて C D 3 + イベント数によって決定され、共培養物中で 4 日後の計数ビーズ対照に対して正規化された T 細胞数を示す。図 2 C は、K M S 1 1 細胞単独と比較したルシフェラーゼ活性の低下によって 7 2 時間の時点で決定した際の % R T C C (K M S 1 1 細胞の % 溶解) を示す。3 人の個々の健常ドナーの T 細胞からの平均値 + / - S E M が示され、それぞれ、3 つの独立した実験 (合計 9 つの生物学的反復) を有する。

【図 2 - 2】 (上記の通り。)

【図 2 - 3】 (上記の通り。)

【図 3】 R T C C アッセイが最も感度の高いインビトロ機能的アッセイであることを示す。B S B M 3 の E C 3 0 値を、3 つの異なるタイプのインビトロ機能的アッセイ、R T C C、T 細胞増殖及びサイトカイン産生 (図 2 に示されるように) についてプロットした。各データ点は、9 つの生物学的反復のうちの 1 つを表す (3 人の健常なドナーからの T 細胞を、3 つの独立した実験においてそれぞれ、個々に試験した) 。

【図 4】可溶性 B C M A が、R T C C アッセイにおいて B S B M 3 の活性を低下させることを示す。示されるように可溶性 B C M A が加えられた R T C C アッセイにおける B S B M 3 についての E C 3 0 値が示される。各データ点は、9 つの生物学的反復のうちの 1 つを表す (3 人の健常なドナーの T 細胞からの T 細胞を、3 つの独立した実験においてそれぞれ、個々に試験した) 。

【図 5】ヒト P B M C 養子免疫伝達マウスモデルにおける K M S 1 1 異種移植片における B S B M 3 の抗腫瘍活性を示す。N S G マウスに、0 日目 (D 0) に尾静脈注入によって K M S 1 1 細胞を接種し、D 7 に P B M C で養子免疫伝達を与え、D 1 5 に、以下の用量 : 0 . 0 3 m g / k g (三角)、0 . 3 m g / k g (丸) 又は 3 . 0 m g / k g (菱形) の B S B M 3 で処理した。対照については : ヒト P B M C を用いない担腫瘍マウス (増加する丸)、ヒト P B M C を用いるが、A b 処理を用いない担腫瘍マウス (四角)。1 つの代表的な実験からの結果が、3 つの生物学的反復から示される。* $p < 0 . 0 5$ 、ダネットの多重比較検定。データが、群当たり 5 匹のマウスからの幾何平均 + / - S E M として表される。

【図 6】 B S B M 3 のための臨床試験の試験スキームを示す。

【図 7】 B S B M 3 臨床試験のための国際分類システムを示す。

【図 8】 K M S 1 1 細胞における B C M A 流出及び膜 B C M A 発現レベルに対する A L - 1 0 2 の影響を示す。A L - 1 0 2 の連続希釈で 2 0 時間にわたって処理された K M S 1 1 細胞の培養上清からの可溶性 B C M A レベル (n g / m L) が、左側の Y 軸に示される。これらの A L - 1 0 2 処理 K M S 1 1 細胞の表面における抗 B C M A 抗体 (クローン 1 9 F 2) の抗体結合能 (A B C) が、右側の Y 軸に示される。

【図 9】8 点にわたる、増加した濃度の A L - 1 0 2 : 1 0 0 0 n M の 5 倍連続希釈を用いた B S B M 3 E C 5 0 (平均 + / - S E M) を示す。T 細胞ドナー $n = 3$ 。A L - 1 0 2 は、用量依存的に B S B M 3 の R T C C 効能を向上させた。

【発明を実施するための形態】

【0 0 3 8】

ある実施形態が、全体を通して示され、記載されているが、このような実施形態は、例として示されるに過ぎない。多くの変形、変化、及び置き換えが、本発明を逸脱せずに当業者に想到されるであろう。本明細書に記載される本発明の実施形態の様々な代替例が、本発明を実施する際に用いられることが理解されるべきである。

【0 0 3 9】

本開示は、疾患 (例えば、癌) を治療及び / 又は予防する方法であって、それを必要とする対象に、B C M A 結合分子、特に、B S B M 3 として示される B C M A 結合分子を含む組成物を投与することを含む方法を提供する。ある態様において、本方法は、1 つ以上の治療剤、例えば、1 つ以上の抗腫瘍剤を投与することをさらに含む。本開示は、製剤、投与、投与計画及びスケジュール、バイオマーカー、医薬品組み合わせ、及び他の関連する臨床的特徴をさらに提供する。

【0040】

本開示によれば、BSBM3などのBCMA結合分子、限定はされないが、抑制分子の阻害剤（例えば、チェックポイント阻害剤）、共刺激分子の活性化剤、化学療法剤、標的化抗癌治療、腫瘍溶解薬、細胞傷害性薬剤、又は本明細書に開示される治療剤のいずれかと組み合わせて使用され得るさらなる治療剤。ある実施形態において、1つ以上の治療剤は、癌を有する患者／対象を治療及び／又は予防するための、PD-1阻害剤、LAG-3阻害剤、サイトカイン、A2Aアンタゴニスト、GITRアゴニスト、TIM-3阻害剤、STINGアゴニスト、及びTLR7アゴニストであり得る。

【0041】

本開示の詳細は、以下の添付の説明に記載される。本明細書に記載されるものと同様又は同等の方法及び材料が、本開示の実施又は試験に使用され得るが、ここで、例示的な方法及び材料が記載される。本開示の他の特徴、目的、及び利点が、本明細書及び特許請求の範囲から明らかであろう。本明細書及び添付の特許請求の範囲において、文脈上特に明記されない限り、単数形は複数も含む。特に定義されない限り、本明細書において使用される全ての専門用語及び科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。

10

【0042】

6.1. 定義

本明細書において使用される際、以下の用語は、以下の意味を有することが意図される。

20

【0043】

ADCC：本明細書において使用される際の「ADCC」又は「抗体依存性細胞媒介細胞傷害性」とは、FcγRsを発現する非特異的な細胞傷害性細胞が標的細胞上の結合抗体を認識し、その後、標的細胞の溶解を引き起こす細胞媒介反応を意味する。ADCCは、FcγRIIIaへの結合に関連しており；FcγRIIIaへの増加した結合は、ADCC活性の増加をもたらす。

【0044】

ADCP：本明細書において使用される際の「ADCP」又は抗体依存性細胞媒介食作用とは、FcγRsを発現する非特異的な食細胞が標的細胞上の結合抗体を認識し、その後、標的細胞の食作用を引き起こす細胞媒介反応を意味する。

30

【0045】

追加的な薬剤：便宜上、本開示の抗原結合分子と組み合わせて使用される薬剤は、本明細書において「追加的な」薬剤と呼ばれる。

【0046】

抗体：本明細書において使用される際の「抗体」という用語は、非共有結合的に、可逆的に及び特異的に抗原に結合することが可能な免疫グロブリンファミリーのポリペプチド（又はポリペプチドのセット）を指す。例えば、IgG型の天然「抗体」は、ジスルフィド結合によって相互接続される少なくとも2つの重（H）鎖及び2つの軽（L）鎖を含む四量体である。各重鎖は、重鎖可変領域（本明細書においてVHと略記される）及び重鎖定常領域から構成される。重鎖定常領域は、3つのドメイン、CH1、CH2及びCH3から構成される。各軽鎖は、軽鎖可変領域（本明細書においてVLと略記される）及び軽鎖定常領域から構成される。軽鎖定常領域は、1つのドメイン（本明細書においてCLと略記される）から構成される。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的な領域がその間に散在する、相補性決定領域（CDR）と呼ばれる超可変領域にさらに細分され得る。各VH及びVLは、以下の順序：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4でアミノ末端からカルボキシ末端まで配置された3つのCDR及び4つのFRから構成される。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有する。抗体の定常領域は、免疫系の様々な細胞（例えば、エフェクター細胞）及び古典補体系の第1の構成要素（C1q）を含む、宿主組織又は因子への免疫グロブリンの結合を媒介し得る。「抗体」という用語は、限定はされないが、モノ

40

50

クローナル抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、ラクダ化抗体、キメラ抗体、二重特異性又は多重特異性抗体及び抗イディオタイプ（抗 I d）抗体（例えば、本開示の抗体に対する抗 I d 抗体を含む）を含む。抗体は、任意のアイソタイプ／クラス（例えば、I g G、I g E、I g M、I g D、I g A 及び I g Y）又はサブクラス（例えば、I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、I g A 1 及び I g A 2）のものであり得る。

【0047】

軽鎖及び重鎖は、両方とも構造的及び機能的相同性の領域に分けられる。「定常」及び「可変」という用語は、機能的に使用される。これに関して、軽（V L）及び重（V H）鎖部分の両方の可変ドメインが抗原認識及び特異性を決定することが理解されるであろう。逆に、軽鎖（C L）及び重鎖（C H 1、C H 2 又は C H 3）の定常ドメインは、分泌、経胎盤移動性、F c 受容体結合、補体結合などの重要な生物学的特性を付与する。慣例により、定常領域ドメインの番号付けは、抗体の抗原結合部位又はアミノ末端からより遠位になるにつれて数が増加する。野生型抗体において、N 末端では可変領域であり、C 末端では定常領域であり；C H 3 及び C L ドメインは、実際にそれぞれ重鎖及び軽鎖のカルボキシ末端を含む。

【0048】

抗体フラグメント：本明細書において使用される際の抗体の「抗体フラグメント」という用語は、抗体の1つ以上の部分を指す。ある実施形態において、これらの部分は、抗体の接触ドメインの一部である。ある他の実施形態において、これらの部分は、本明細書において「抗原結合フラグメント」、「その抗原結合フラグメント」、「抗原結合部分」などと呼ばれることもある、非共有結合的に、可逆的に及び特異的に抗原に結合する能力を保持する抗原結合フラグメントである。結合フラグメントの例としては、限定はされないが、一本鎖 F v（s c F v）、F a b フラグメント、V L、V H、C L 及び C H 1 ドメインからなる1価フラグメント；F（a b）2フラグメント、ヒンジ領域においてジスルフィド架橋によって連結される2つのF a b フラグメントを含む2価フラグメント；V H 及び C H 1 ドメインからなるF d フラグメント；抗体の単一アームのV L 及び V H ドメインからなるF v フラグメント；V H ドメインからなるd A b フラグメント（Ward et al., (1989) Nature 341: 544-546）；及び単離された相補性決定領域（CDR）が挙げられる。したがって、「抗体フラグメント」という用語は、抗体のタンパク質分解フラグメント（例えば、F a b 及び F（a b）2フラグメント）並びに抗体の1つ以上の部分（例えば、s c F v）を含む改変タンパク質を包含する。

【0049】

抗体フラグメントは、単一ドメイン抗体、マキシボディ、ミニボディ、細胞内抗体、二重特異性抗体、三重特異性抗体、四重特異性抗体、v-NAR 及びビス-s c F v 中にも組み込まれ得る（例えば、Hollinger and Hudson, 2005, Nature Biotechnology 23: 1126-1136 を参照されたい）。抗体フラグメントは、フィブロネクチンIII型（Fn3）などのポリペプチドに基づいて足場中にグラフトされ得る（フィブロネクチンポリペプチドモノボディを説明する米国特許第6,703,199号明細書を参照されたい）。

【0050】

抗体フラグメントは、相補的軽鎖ポリペプチド（例えば、V L-V C-V L-V C）と一緒にあって抗原結合領域の対を形成する、タンデムF v セグメントの対（例えば、V H-C H 1-V H-C H 1）を含む一本鎖分子中に組み込まれ得る（Zapata et al., 1995, Protein Eng. 8: 1057-1062；及び米国特許第5,641,870号明細書）。

【0051】

抗体番号付け方式：本明細書において、抗体ドメイン中の番号付けされたアミノ酸残基への言及は、特に規定されない限り、E U 番号付け方式に基づいている。この方式は、Edelman et al., 1969, Proc. Nat'l Acad. Sci. U S A 63: 78-85 によって最初に考案され、Kabatt et al., 1991,

10

20

30

40

50

in Sequences of Proteins of Immunological Interest, US Department of Health and Human Services, NIH, USAに詳細に記載されている。

【0052】

抗原結合ドメイン：「抗原結合ドメイン」又は「ABD」という用語は、非共有結合的に、可逆的に及び特異的に抗原に結合する能力を有する抗原結合分子の部分を目指す。例示的なABDは、非共有結合的に、可逆的に及び特異的に抗原に結合する能力を保持する、抗原結合フラグメント並びに免疫グロブリン及び非免疫グロブリンの両方に基づく足場の部分を含む。本明細書において使用される際、「抗原結合ドメイン」という用語は、非共有結合的に、可逆的に及び特異的に抗原に結合する能力を保持する抗体フラグメントを包

10

【0053】

抗原結合ドメイン鎖又はABD鎖：個々のABDが1つの（例えば、scFvの場合）ポリペプチド鎖として存在し得るか、又は2つ以上のポリペプチド鎖（例えば、Fabの場合）の会合によって形成され得る。本明細書において使用される際、「ABD鎖」という用語は、単一のポリペプチド鎖上に存在するABDの全て又は一部を目指す。「ABD鎖」という用語の使用は、便宜上及び説明の目的のために意図されるに過ぎず、特定の形態又は製造の方法を暗示していない。

【0054】

抗原結合フラグメント：抗体の「抗原結合フラグメント」という用語は、非共有結合的に、可逆的に及び特異的に抗原に結合する能力を保持する抗体の部分を目指す。

20

【0055】

抗原結合分子：「抗原結合分子」という用語は、1つ以上の抗原結合ドメインを含む分子、例えば抗体を目指す。抗原結合分子は、1つ以上のポリペプチド鎖、例えば1つ、2つ、3つ、4つ又はそれを超えるポリペプチド鎖を含み得る。抗原結合分子中のポリペプチド鎖は、互いに直接又は間接的に会合され得る（例えば、第1のポリペプチド鎖が第2のポリペプチド鎖と会合され得、それが次に第3のポリペプチド鎖と会合されて、第1及び第2のポリペプチド鎖が互いに直接会合される抗原結合分子を形成し得るか、第2及び第3のポリペプチド鎖が互いに直接会合され、第1及び第3のポリペプチド鎖が第2のポリペプチド鎖を介して間接的に互いに会合される）。

30

【0056】

会合された：抗原結合分子内のドメイン又は領域に関連して、「会合された」という用語は、2つ以上のポリペプチド鎖及び／又は単一のポリペプチド鎖の2つ以上の位置間の機能的関係を指す。特に、「会合された」という用語は、2つ以上のポリペプチド（又は単一のポリペプチドの複数の部分）が、機能的抗原結合ドメインを生成するように、例えば分子相互作用によって非共有結合的に及び／又は1つ以上のスルフィド架橋若しくは化学的架橋によって共有結合的に互いに会合されることを意味する。抗原結合分子中に存在し得る会合の例としては、（限定はされないが）Fcドメイン中のFc領域間の会合、Fab又はFv中のVH及びVL領域間の会合並びにFab中のCH1及びCL間の会合が挙げられる。

40

【0057】

B細胞：本明細書において使用される際、「B細胞」という用語は、リンパ球サブタイプの白血球のタイプであるB細胞系統の細胞を目指す。B細胞の例としては、形質芽球、形質細胞、リンパ形質細胞様細胞、メモリーB細胞、濾胞B細胞、辺縁帯B細胞、B-1細胞、B-2細胞及び制御性B細胞が挙げられる。

【0058】

B細胞悪性腫瘍：本明細書において使用される際、B細胞悪性腫瘍は、B細胞の無制御の増殖を目指す。B細胞悪性腫瘍の例としては、非ホジキンリンパ腫（NHL）、ホジキンリンパ腫、白血病及び骨髄腫が挙げられる。例えば、B細胞悪性腫瘍は、限定はされないが、多発性骨髄腫、慢性リンパ性白血病（CLL）／小リンパ球性リンパ腫（SLL）、

50

濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫（MCL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、辺縁帯リンパ腫、バーキットリンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫（ワルデンシュトレームマクログロブリン血症）、有毛細胞白血病、原発性中枢神経系（CNS）リンパ腫、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、縦隔灰色帯リンパ腫（MGZL）、脾性辺縁帯B細胞リンパ腫、MALT型節外性辺縁帯B細胞リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫、及び原発性滲出液リンパ腫、及び形質細胞様樹状細胞腫瘍であり得る。

【0059】

BCMA：本明細書において使用される際、「BCMA」という用語は、B細胞成熟抗原を指す。BCMA（TNFRSF17、BCM又はCD269としても知られている）は、腫瘍壊死受容体（TNFR）ファミリーのメンバーであり、主に最終分化したB細胞、例えばメモリーB細胞及び形質細胞において発現される。そのリガンドは、B細胞活性化因子（BAFF）及び増殖誘導リガンド（APRIL）を含む。タンパク質BCMAは、遺伝子TNFRSF17によってコードされる。例示的なBCMA配列は、受託番号Q02223で、Uniprotデータベースで入手可能である。

10

【0060】

BCMA結合分子：「BCMA結合分子」という用語は、BCMA、特に、ヒトBCMAに特異的に結合する分子を指す。BCMA結合分子の例としては、BCMAに結合する少なくとも1つのABDを含む多重特異性結合分子、例えば、多重特異性抗体、二重特異性抗体及び他の二重特異性結合分子が挙げられる。本開示の特定のBCMA結合分子は、本明細書においてBSBM3と呼ばれる。

20

【0061】

二重特異性結合分子：「二重特異性結合分子」又は「BBM」という用語は、2つの抗原に特異的に結合し、2つ以上のABDを含む分子を指す。本開示のBBMは、BCMAに対して特異的な少なくとも1つの抗原結合ドメイン及び異なる抗原に対して特異的な少なくとも1つの抗原結合ドメイン、例えばTCR複合体の構成要素を含む。代表的なBBMが図1B～1AGに示される。BBMは、1つ、2つ、3つ、4つ又はさらにそれを超えるポリペプチド鎖を含み得る。

【0062】

2価：抗原結合分子に関連して本明細書において使用される際の「2価」という用語は、2つのABDを有する抗原結合分子を指す。ドメインは、同じであるか又は異なり得る。したがって、2価抗原結合分子は、単一特異性又は二重特異性であり得る。2価BBMは、BCMAに特異的に結合するABD及び別の抗原に結合する別のABD、例えばTCR複合体の構成要素を含む。

30

【0063】

BSBM3：BSBM3は、（a）アミノ酸配列が配列番号1のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド；（b）アミノ酸配列が配列番号2のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチド；及び（c）アミノ酸配列が配列番号3のアミノ酸配列を含む第3のポリペプチドを含むBCMA結合分子を指す。共発現される場合、第1、第2及び第3のポリペプチドは結合して、図1に示される立体配置を有する結合分子を形成する。

【0064】

癌：「癌」という用語は、異常細胞の制御されない（多くの場合に急速な）成長によって特徴付けられる疾患を指す。癌細胞は、局所的に又は血流及びリンパ系を介して身体他の部位に広がり得る。様々な癌の例が本明細書に記載され、限定はされないが、白血病、多発性骨髄腫、無症候性骨髄腫、ホジキンリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫、例えば上記のタイプのいずれかの任意のBCMA陽性癌が挙げられる。「癌性B細胞」という用語は、無制御の増殖を起こしているか又は起こしたB細胞を指す。

40

【0065】

CD3：「CD3」又は「分化群3」という用語は、T細胞受容体の分化した3つの共受容体の群を指す。CD3は、細胞傷害性T細胞（例えば、CD8+ナイーブT細胞）及びTヘルパー細胞（例えば、CD4+ナイーブT細胞）の両方の活性化を促進し、4つの

50

異なる鎖：1つのCD3 γ 鎖（例えば、Genbank受託番号NM__000073及びMP__000064（ヒト））、1つのCD3 δ 鎖（例えば、Genbank受託番号NM__0000732、NM__001040651、NP__00732及びNP__001035741（ヒト））及び2つのCD3 ϵ 鎖（例えば、Genbank受託番号NM__0000733及びNP__00724（ヒト））から構成される。CD3の鎖は、単一の細胞外免疫グロブリンドメインを含む免疫グロブリンスーパーファミリーの非常に関連する細胞表面タンパク質である。CD3分子は、T細胞受容体（TCR）及び ζ -鎖と会合して、Tリンパ球における活性化シグナルを生成する際に機能するT細胞受容体（TCR）複合体を形成する。明示的に示されない限り、本出願におけるCD3への言及は、CD3共受容体、CD3共受容体複合体又はCD3共受容体複合体の任意のポリペプチド鎖を指し得る。

10

【0066】

キメラ抗体：「キメラ抗体」（又はその抗原結合フラグメント）という用語は、（a）定常領域又はその部分が、抗原結合部位（可変領域）が、異なる若しくは改変されたクラス、エフェクター機能及び／若しくは種の定常領域又はキメラ抗体に新しい特性を付与する全く異なる分子、例えば酵素、毒素、ホルモン、成長因子、薬物などに連結されるように改変、置換又は交換されたか；又は（b）可変領域又はその部分が、異なる又は改変された抗原特異性を有する可変領域により改変、置換又は交換された抗体分子（又はその抗原結合フラグメント）である。例えば、マウス抗体は、その定常領域をヒト免疫グロブリンからの定常領域で置換することによって修飾され得る。ヒト定常領域による置換により、キメラ抗体は、元のマウス抗体と比較して、ヒトにおいて低下した抗原性を有しながら、抗原を認識する際にその特異性を保持することができる。

20

【0067】

相補性決定領域：本明細書において使用される際の「相補性決定領域」又は「CDR」という用語は、抗原特異性及び結合親和性を付与する、抗体可変領域内のアミノ酸の配列を指す。例えば、一般に、各重鎖可変領域中の3つのCDR（例えば、CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3）並びに各軽鎖可変領域中の3つのCDR（CDR-L1、CDR-L2及びCDR-L3）がある。所与のCDRの正確なアミノ酸配列境界は、Kabata et al. (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest", 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD（「Kabata」番号付けスキーム）, Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273, 927-948（「Chothia」番号付けスキーム）又はそれらの組合せ及びIMMUNOGENTICS (IMGT) 番号付け (Lefranc, 1999, the Immunologist, 7: 132-136; Lefranc et al. 2003, Dev. Comp. Immunol. 27, 55-77（「IMGT」番号付けスキーム）によって記載されるものを含む、いくつかの周知のスキームのいずれか1つを用いて決定され得る。所与のCDR領域（例えば、HC CDR1、HC CDR2、HC CDR3、LC CDR1、LC CDR2又はLC CDR3）のための組み合わせられたKabata及びChothia番号付けスキームでは、ある実施形態において、CDRは、Chothia CDRの一部として定義されるアミノ酸残基と一緒に、Kabata CDRの一部として定義されるアミノ酸残基に対応する。本明細書において使用される際、「Chothia」番号付けスキームに従って定義されるCDRは、「超可変ループ」と呼ばれることもある。

30

40

【0068】

例えば、Kabataにより、重鎖可変ドメイン（VH）中のCDRアミノ酸残基は、31～35（CDR-H1）（例えば、35位の後の挿入）、50～65（CDR-H2）及び95～102（CDR-H3）と番号付けされ；軽鎖可変ドメイン（VL）中のCDRアミノ酸残基は、24～34（CDR-L1）（例えば、27位の後の挿入）、50～56（CDR-L2）及び89～97（CDR-L3）と番号付けされる。別の例として

50

、Ch o t h i aにより、V H中のC D Rアミノ酸は、2 6～3 2（C D R－H 1）（例えば、3 1位の後の挿入）、5 2～5 6（C D R－H 2）及び9 5～1 0 2（C D R－H 3）と番号付けされ；V L中のアミノ酸残基は、2 6～3 2（C D R－L 1）（例えば、3 0位の後の挿入）、5 0～5 2（C D R－L 2）及び9 1～9 6（C D R－L 3）と番号付けされる。K a b a t及びCh o t h i aの両方のC D Rの定義を組み合わせることにより、C D Rは、例えば、ヒトV H中のアミノ酸残基2 6～3 5（C D R－H 1）、5 0～6 5（C D R－H 2）及び9 5～1 0 2（C D R－H 3）並びにヒトV L中のアミノ酸残基2 4～3 4（C D R－L 1）、5 0～5 6（C D R－L 2）及び8 9～9 7（C D R－L 3）を含むか又はそれらからなる。I M G Tにより、V H中のC D Rアミノ酸残基は、約2 6～3 5（C D R 1）、5 1～5 7（C D R 2）及び9 3～1 0 2（C D R 3）と番号付けされ、V L中のC D Rアミノ酸残基は、約2 7～3 2（C D R 1）、5 0～5 2（C D R 2）及び8 9～9 7（C D R 3）（「K a b a t」による番号付け）と番号付けされる。I M G Tにより、抗体のC D R領域は、プログラムI M G T／ドメインG a p A l i g nを用いて決定され得る。一般に、特に示されない限り、抗体分子は、1つ以上のK a b a t C D R及び／又はCh o t h i a C D Rの任意の組合せを含み得る。

10

【0069】

同時に：「同時に」という用語は、ちょうど同時の治療薬（例えば、予防剤又は治療剤）の投与に限定されず、抗原結合分子を含む医薬組成物が、さらなる治療薬と一緒に作用して、それらが他の方法で投与される場合より増加した利益を提供し得るような順序及び時間間隔内で対象に投与されることを意味する。

20

【0070】

保存的配列修飾：「保存的配列修飾」という用語は、B C M A結合分子又はその構成要素（例えば、A B D又はF c領域）の結合特性に実質的に影響を与えないか又は変化させないアミノ酸修飾を指す。このような保存的修飾は、アミノ酸置換、付加及び欠失を含む。修飾は、部位特異的突然変異誘発及びP C R媒介突然変異誘発などの標準的な技術によってB B Mに導入され得る。保存的アミノ酸置換は、アミノ酸残基が同様の側鎖を有するアミノ酸残基で置換されるものである。同様の側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは、当技術分野において規定されている。これらのファミリーとしては、塩基性側鎖を有するアミノ酸（例えば、リジン、アルギニン、ヒスチジン）、酸性側鎖を有するアミノ酸（例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸）、非荷電極性側鎖を有するアミノ酸（例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、トレオニン、チロシン、システイン、トリプトファン）、非極性側鎖を有するアミノ酸（例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン）、β-分岐側鎖を有するアミノ酸（例えば、トレオニン、バリン、イソロイシン）及び芳香族側鎖を有するアミノ酸（例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン）が挙げられる。したがって、B B M内の1つ以上のアミノ酸残基は、同じ側鎖ファミリーからの他のアミノ酸残基で置換され得、改変されたB B Mは、例えば、標的分子への結合及び／又は有効なヘテロ二量体化及び／又はエフェクター機能について試験され得る。

30

【0071】

エピトープ：エピトープ又は抗原決定基は、抗体又は本明細書に記載される他の抗原結合部分によって認識される抗原の部分である。エピトープは、線形又は立体構造であり得る。

40

【0072】

エフェクター機能：「エフェクター機能」という用語は、通常、エフェクター分子の結合によって媒介される、抗原結合ドメイン以外の抗体のドメインを介した結合によって媒介される抗体分子の活性を指す。エフェクター機能は、例えば、抗体への補体のC 1構成要素の結合によって媒介される補体媒介性エフェクター機能を含む。補体の活性化は、細胞病原体のオプソニン化及び溶解において重要である。補体の活性化は、炎症反応も刺激し、自己免疫過敏性にも関与し得る。エフェクター機能は、F c受容体（F c R）媒介性エフェクター機能も含み、これは、F c受容体（F c R）への抗体の定常ドメインの結合

50

時に引き起こされ得る。細胞表面におけるFc受容体への抗体の結合は、抗体で被覆された粒子の貪食及び破壊、免疫複合体のクリアランス、ADCC、ADCP、炎症性メディエータの放出、胎盤通過及び免疫グロブリン産生の制御を含む、多くの重要及び多様な生物学的応答を引き起こす。抗体のエフェクター機能は、Fc受容体又は補体成分などのエフェクター分子に対する抗体の親和性を改変、例えば増強又は低減することによって改変され得る。結合親和性は、一般に、エフェクター分子結合部位を修飾することによって変化され、この場合、対象とする部位を位置特定し、この部位の少なくとも一部を好適な方法で修飾することが適切である。エフェクター分子のための抗体における結合部位の改変が全体的な結合親和性を実質的に改変する必要はないが、エフェクター機構を非生産的結合におけるように無効にするように、相互作用の幾何学的性質を改変し得ることも考えられる。エフェクター機能は、エフェクター分子結合に直接関与しないが、エフェクター機能の性能に他の方法で関与する部位を修飾することによって改変され得ることもさらに考えられる。

10

【0073】

Fab：本明細書において使用される際の「Fab」又は「Fab領域」とは、VH、CH1、VL及びCL免疫グロブリンドメインを含むポリペプチド領域を意味する。これらの用語は、単独でのこの領域又は抗原結合分子に関連したこの領域を指し得る。

【0074】

Fabドメインは、VLドメインに結合されたCLドメインとの、VHドメインに結合されたCH1ドメインの会合によって形成される。VHドメインは、VLドメインと対合されてFv領域を構成し、CH1ドメインは、CLドメインと対合されて結合モジュールをさらに安定させる。2つの定常ドメイン間のジスルフィド結合は、Fabドメインをさらに安定させ得る。

20

【0075】

Fab領域は、（例えば、パパインなどの酵素を用いた）免疫グロブリン分子のタンパク質分解的切断又は組み換え発現によって生成され得る。天然免疫グロブリン分子において、Fabは、2つの異なるポリペプチド鎖の会合（例えば、一方の鎖上のVH-CH1が他方の鎖上のVL-CLと会合する）によって形成される。Fab領域は、典型的に2つのポリペプチド鎖上で、典型的に組み換え技術によって発現されるが、一本鎖Fabも本明細書において考えられる。

30

【0076】

Fc領域：本明細書において使用される際の「Fc領域」又は「Fc鎖」という用語は、IgG分子のCH2-CH3ドメインを含み、ある場合には、ヒンジを含むポリペプチドを意味する。ヒトIgG1のためのEU番号付けにおいて、CH2-CH3ドメインは、アミノ酸231～447を含み、ヒンジは216～230である。したがって、「Fc領域」の定義は、アミノ酸231～447（CH2-CH3）若しくは216～447（ヒンジ-CH2-CH3）の両方又はそのフラグメントを含む。これに関連する「Fcフラグメント」は、N末端及びC末端のいずれか又は両方からのより少ないアミノ酸を含有し得るが、一般にサイズに基づく標準的な方法（例えば、非変性クロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィー）を用いて検出され得るように、別のFc領域とともに二量体を形成する能力を依然として保持する。ヒトIgG Fc領域は、本開示において特に有用であり、ヒトIgG1、IgG2又はIgG4からのFc領域であり得る。

40

【0077】

Fcドメイン：「Fcドメイン」という用語は、関連するFc領域の対を指す。2つのFc領域が二量体化して、Fcドメインを生成する。Fcドメイン内の2つのFc領域は、互いに同じか（本明細書において「Fcホモ二量体」と呼ばれるFcドメインなど）又は異なり得る（本明細書において「Fcヘテロ二量体」と呼ばれるFcドメインなど）。

【0078】

Fv：「Fv」、「Fvフラグメント」又は「Fv領域」という用語は、強固に非共有結合された抗体フラグメントのVL及びVHドメイン（VH-VL二量体）を含む領域を

50

指す。この形態において、各可変ドメインの3つのCDRが相互作用して、標的結合部位が規定される。多くの場合、6つのCDRが抗原結合分子に標的結合特異性を付与する。しかしながら、ある場合には、単一の可変ドメイン（又は標的に特異的な3つのみのCDRを含むFvの半分）でも、標的を認識し、標的に結合する能力を有し得る。天然免疫グロブリン分子において、FvのVH及びVLは、別個のポリペプチド鎖上にあるが、一本鎖Fv（scFv）として操作され得る。この用語は、さらなる安定性のためにジスルフィド結合の導入によって操作されるFvも含む。

【0079】

本明細書におけるVH-VL二量体への言及は、任意の特定の形態を示すことを意図されていない。例えば、scFvにおいて、VHは、VLに対してN末端又はC末端にあり得る（VH及びVLが、典型的に本明細書に記載されるリンカーによって連結された状態で）。

10

【0080】

半抗体：「半抗体」という用語は、少なくとも1つのABD又はABD鎖を含み、例えばジスルフィド架橋又は分子相互作用（例えば、Fcヘテロ二量体間のノブ・イン・ホール相互作用）により、ABD又はABD鎖を含む別の分子と会合し得る分子を指す。半抗体は、1つのポリペプチド鎖又は2つ以上のポリペプチド鎖（例えば、Fabの2つのポリペプチド鎖）から構成され得る。一実施形態において、半抗体は、Fc領域を含む。

【0081】

半抗体の例は、抗体（例えば、IgG抗体）の重鎖及び軽鎖を含む分子である。半抗体の別の例は、VLドメイン及びCLドメインを含む第1のポリペプチドと、VHドメイン、CH1ドメイン、ヒンジ領域、CH2ドメイン及びCH3ドメインを含む第2のポリペプチドとを含む分子であり、ここで、VL及びVHドメインは、ABDを形成する。半抗体のさらに別の例は、scFvドメイン、CH2ドメイン及びCH3ドメインを含むポリペプチドである。

20

【0082】

半抗体は、2つ以上のABDを含み得、例えば、半抗体は、（N末端からC末端への順に）scFvドメイン、CH2ドメイン、CH3ドメイン及び別のscFvドメインを含む。

【0083】

半抗体は、別の半抗体中の別のABD鎖と会合されたときに完全なABDを形成するABD鎖も含み得る。

30

【0084】

したがって、BBMは、1つ、より典型的に2つ又はさらに3つ以上の半抗体を含み得、半抗体は、1つ以上のABD又はABD鎖を含み得る。

【0085】

一部のBBMにおいて、第1の半抗体は、第2の半抗体と会合し、例えばそれとともにヘテロ二量体化する。他のBBMにおいて、第1の半抗体は、例えば、ジスルフィド架橋又は化学的架橋によって第2の半抗体に共有結合される。さらに他のBBMにおいて、第1の半抗体は、共有結合及び非共有相互作用の両方、例えばジスルフィド架橋及びノブ・イン・ホール相互作用によって第2の半抗体と会合する。

40

【0086】

「半抗体」という用語は、説明の目的のために意図されるに過ぎず、特定の形態又は製造の方法を暗示していない。「第1の」半抗体、「第2の」半抗体、「左側」半抗体、「右側」半抗体などの半抗体の説明は、便宜上及び説明の目的のために過ぎない。

【0087】

ホール：ノブ・イントゥ・ホールに関連して、「ホール」は、第1のFc鎖の境界から陥凹しており、したがってFcヘテロ二量体を安定させ、それにより例えば、Fcホモ二量体形成よりFcヘテロ二量体形成に有利に作用するように、第2のFc鎖の隣接する境界における相補的な「ノブ」に位置決め可能である少なくとも1つのアミノ酸側鎖を指す

50

。

【0088】

宿主細胞又は組み換え宿主細胞：「宿主細胞」又は「組み換え宿主細胞」という用語は、例えば、異種核酸の導入によって遺伝子組み換えされた細胞を指す。このような用語は、特定の対象の細胞だけでなく、このような細胞の子孫を指すことが意図されることが理解されるべきである。突然変異又は環境の影響のいずれかのため、ある修飾が後の世代において存在し得るため、このような子孫は、実際には親細胞と同一でないことがあり得るが、本明細書において使用される際の「宿主細胞」という用語の範囲内に依然として含まれる。宿主細胞は、例えば、染色体外異種発現ベクター上で一時的に又は例えば宿主細胞ゲノムへの異種核酸の統合によって安定的に異種核酸を保有し得る。抗原結合分子を発現する目的のために、宿主細胞は、サル腎臓細胞（COS、例えばCOS-1、COS-7）、HEK293、ベビーハムスター腎臓（BHK、例えばBHK21）、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）、NSO、PerC6、BSC-1、ヒト肝細胞癌細胞（例えば、Hep G2）、SP2/0、HeLa、メイディン・ダービー・ウシ腎臓（MDBK）、骨髓腫及びリンパ腫細胞又はそれらの誘導体及び／若しくは改変変異体などの、哺乳動物由来又は哺乳動物様特性の細胞株であり得る。改変変異体としては、例えば、グリカンプロファイル修飾された及び／又は部位特異的統合部位誘導体が挙げられる。

10

【0089】

ヒト化：非ヒト（例えば、マウス）抗体の「ヒト化」形態という用語は、非ヒト免疫グロブリンに由来する最小配列を含むキメラ抗体である。ほとんどの場合、ヒト化抗体は、レシピエントの超可変領域に由来する残基が、所望の特異性、親和性及び能力を有するマウス、ラット、ウサギ又は非ヒト霊長類などの非ヒト種（ドナー抗体）の超可変領域に由来する残基で置換されたヒト免疫グロブリン（レシピエント抗体）である。ある場合には、ヒト免疫グロブリンのフレームワーク領域（FR）残基は、対応する非ヒト残基で置換される。さらに、ヒト化抗体は、レシピエント抗体又はドナー抗体に見られない残基を含み得る。これらの修飾は、抗体の性能をさらに改善するために行われる。一般に、ヒト化抗体は、少なくとも1つ、典型的に2つの可変ドメインの実質的に全てを含み、ここで、超可変ループの全て又は実質的に全ては、非ヒト免疫グロブリンのものに対応し、FRの全て又は実質的に全ては、ヒト免疫グロブリンの配列のものである。ヒト化抗体は、任意選択的に、免疫グロブリン定常領域（Fc）の少なくとも一部、典型的にヒト免疫グロブリンのものも含む。ヒト化抗体は、典型的に、非ヒト化抗体と比べて、ヒトに対する免疫原性が低く、したがって、特定の状況において治療効果を提供する。ヒト化抗体は、公知の方法を用いて生成され得る。例えば、Hwang et al., 2005, Methods 36:35; Queen et al., 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 86:10029-10033; Jones et al., 1986, Nature 321:522-25, 1986; Riechmann et al., 1988, Nature 332:323-27; Verhoeyen et al., 1988, Science 239:1534-36; Orlandi et al., 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 86:3833-3837; 米国特許第5,225,539号明細書；同第5,530,101号明細書；同第5,585,089号明細書；同第5,693,761号明細書；同第5,693,762号明細書；及び同第6,180,370号明細書；及び国際公開第90/07861号パンフレットを参照されたい。以下の総説及びその中で引用される参考文献：Presta, 1992, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-596; Vaswani and Hamilton, 1998, Ann. Allergy, Asthma & Immunol. 1:105-115; Harris, 1995, Biochem. Soc. Transactions 23:1035-1038; Hurlle and Gross, 1994, Curr. Op. Biotech. 5:428-433も参照されたい。

20

30

40

【0090】

50

ヒト抗体：本明細書において使用される際の「ヒト抗体」という用語は、フレームワーク及びCDR領域の両方が、ヒト由来の配列に由来する可変領域を有する抗体を含む。さらに、抗体が定常領域を含む場合、定常領域は、このようなヒト配列、例えばヒト生殖系列配列若しくは突然変異体のヒト生殖系列配列又は例えばKnappik et al., 2000, J. Mol. Biol. 296, 57-86に記載されているように、ヒトフレームワーク配列分析に由来する抗体含有コンセンサスフレームワーク配列にも由来する。免疫グロブリン可変ドメイン、例えばCDRの構造及び位置は、周知の番号付けスキーム、例えばKabats番号付けスキーム、Chothia番号付けスキーム又はKabats及びChothiaの任意の組合せを用いて定義され得る（例えば、Lazikan et al., 1997, J. Mol. Biol. 273: 927-948; Kabat et al., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th edit., NIH Publication no. 91-3242 U.S. Department of Health and Human Services; Chothia et al., 1987, J. Mol. Biol. 196: 901-917; Chothia et al., 1989, Nature 342: 877-883を参照されたい）。

10

【0091】

ヒト抗体は、ヒト配列によってコードされないアミノ酸残基（例えば、インビトロでのランダム若しくは部位特異的突然変異又はインビボでの体細胞突然変異によって導入される突然変異又は安定性若しくは製造を促進するための保存的置換）を含み得る。しかしながら、本明細書において使用される際の「ヒト抗体」という用語は、マウスなどの別の哺乳動物種の生殖系列に由来するCDR配列が、ヒトフレームワーク配列上にグラフトされた抗体を含むことを意図されていない。

20

【0092】

組み合わせて：本明細書において使用される際の「組み合わせて」投与されるとは、2つ（以上）の異なる治療薬が、対象が疾患に罹患する過程において対象に送達されること、例えば2つ以上の治療薬が、対象が疾患と診断された後及び疾患が治癒若しくは取り除かれる前又は治療が他の理由で停止される前に送達されることを意味する。

【0093】

ノブ：ノブ・イントゥ・ホールに関連して、「ノブ」は、第1のFc鎖の境界から突出し、したがってFcヘテロ二量体を安定させ、それにより例えばFcホモ二量体形成よりFcヘテロ二量体形成に有利に作用するように、第2のFc鎖との境界における相補的な「ホール」に位置決め可能である少なくとも1つのアミノ酸側鎖を指す。

30

【0094】

ノブ及びホール（又はノブ・イントゥ・ホール）：Fcヘテロ二量体化の1つの機構は、当技術分野において「ノブ及びホール」、又は「ノブ・イン・ホール」、又は「ノブ・イントゥ・ホール」と一般に呼ばれる。これらの用語は、例えば、Ridgway et al., 1996, Protein Engineering 9(7): 617; Atwell et al., 1997, J. Mol. Biol. 270: 26; 及び米国特許第8,216,805号明細書に記載されるように、Fcホモ二量体よりFcヘテロ二量体の形成に有利に作用するように立体的影響を生じるアミノ酸突然変異を指す。ノブ・イン・ホール突然変異は、ヘテロ二量体化を改善する他の手法と組み合わせられ得る。

40

【0095】

モノクローナル抗体：本明細書において使用される際の「モノクローナル抗体」という用語は、同じ遺伝源に由来する、抗体、抗体フラグメント、分子（BBMを含む）などを含むポリペプチドを指す。

【0096】

1価：抗原結合分子に関連して本明細書において使用される際の「1価」という用語は、単一の抗原結合ドメインを有する抗原結合分子を指す。

【0097】

50

多重特異性結合分子：「多重特異性結合分子」又は「MBM」という用語は、少なくとも2つの抗原に特異的に結合し、2つ以上のABDを含む抗原結合分子を指す。ABDは、それぞれ独立して、抗体フラグメント（例えば、scFv、Fab、ナノボディ）、リガンド又は非抗体由来の結合剤（例えば、フィブロネクチン、フィノマー、DARPin）であり得る。

【0098】

突然変異又は修飾：ポリペプチドの一次アミノ酸配列に関連して、「修飾」及び「突然変異」という用語は、参照ポリペプチドと比べた、ポリペプチド配列におけるアミノ酸置換、挿入及び／又は欠失を指す。さらに、「修飾」という用語は、例えば、化学的コンジュゲーション（例えば、薬物又はポリエチレングリコール部分の）又は翻訳後修飾（例えば、グリコシル化）による、アミノ酸残基への改変をさらに包含する。

10

【0099】

核酸：「核酸」という用語は、「ポリヌクレオチド」という用語と同義的に本明細書において使用され、一本鎖又は二本鎖形態のいずれかのデオキシリボヌクレオチド又はリボヌクレオチド及びそれらのポリマーを指す。この用語は、合成、天然及び非天然であり、参照核酸と同様の結合特性を有し、参照ヌクレオチドと同様に代謝される、公知のヌクレオチド類似体又は修飾された骨格残基又は連結を含む核酸を包含する。このような類似体の例としては、限定はされないが、ホスホロチオエート、ホスホロアミダート、メチルホスホネート、キラルーメチルホスホネート、2-O-メチルリボヌクレオチド及びペプチド-核酸（PNA）が挙げられる。

20

【0100】

特に示されない限り、特定の核酸配列は、明示的に示された配列だけでなく、その核酸配列の保存的に修飾された変異体（例えば、縮重コドン置換）及び相補配列も暗に包含する。具体的には、以下に詳述されるように、縮重コドン置換は、1つ以上の選択された（又は全ての）コドンの第3位が、混合塩基及び／又はデオキシイノシン残基で置換された配列を生成することによって達成され得る（Batzner et al., (1991) Nucleic Acid Res. 19:5081; Ohtsuka et al., (1985) J. Biol. Chem. 260:2605-2608; 及びRossolini et al., (1994) Mol. Cell. Probes 8:91-98）。

【0101】

作動可能に連結された：「作動可能に連結された」という用語は、2つ以上のペプチド又はポリペプチドドメイン又は核酸（例えば、DNA）セグメント間の機能的関係を指す。融合タンパク質又は他のポリペプチドに関連して、「作動可能に連結された」という用語は、2つ以上のアミノ酸セグメントが機能的ポリペプチドを生成するように連結されることを意味する。例えば、抗原結合分子に関連して、別個のABM（又はABMの鎖）がペプチドリンカー配列を介して作動可能に連結され得る。抗原結合分子のポリペプチド鎖などの、融合タンパク質をコードする核酸に関連して、「作動可能に連結された」は、2つの核酸が、2つの核酸によってコードされたアミノ酸配列がインフレームのままであるように結合されることを意味する。転写調節に関連して、この用語は、転写配列に対する転写調節配列の機能的関係を指す。例えば、プロモーター又はエンハンサー配列は、それが適切な宿主細胞又は他の発現系におけるコード配列の転写を刺激又は調節する場合、コード配列に作動可能に連結される。

30

40

【0102】

ポリペプチド及びタンパク質：「ポリペプチド」及び「タンパク質」という用語は、アミノ酸残基のポリマーを指すように本明細書において同義的に使用される。この用語は、1つ以上のアミノ酸残基が、対応する天然アミノ酸の人工的な化学的模倣体であるアミノ酸ポリマー並びに天然アミノ酸ポリマー及び非天然アミノ酸ポリマーを包含する。さらに、この用語は、例えば、1つ以上の側鎖若しくは末端の合成誘導体化、グリコシル化、PEG化、循環置換（circular permutation）、環化、他の分子へのリンカー、タンパク質若しくはタンパク質ドメインへの融合及びペプチドタグ若しくは標

50

識の付加によって誘導体化されるアミノ酸ポリマーを包含する。

【0103】

認識する：本明細書において使用される際の「認識する」という用語は、そのエピトープを見つけ、それと相互作用する（例えば、結合する）ABDを指す。

【0104】

一本鎖Fab又はscFab：「一本鎖Fab」及び「scFab」という用語は、VH及びVLが互いに会合され、CH1及びCLが互いに会合されるように、抗体重鎖可変ドメイン（VH）、抗体定常ドメイン1（CH1）、抗体軽鎖可変ドメイン（VL）、抗体軽鎖定常ドメイン（CL）及びリンカーを含むポリペプチドを意味する。ある実施形態において、抗体ドメイン及びリンカーは、N末端からC末端方向への以下の順序の1つ：a) VH-CH1-リンカー-VL-CL、b) VL-CL-リンカー-VH-CH1、c) VH-CL-リンカー-VL-CH1又はd) VL-CH1-リンカー-VH-CLを有する。リンカーは、少なくとも30個のアミノ酸、例えば32～50個のアミノ酸のポリペプチドであり得る。一本鎖Fabは、CLドメインとCH1ドメインとの間の天然ジスルフィド結合によって安定化される。

【0105】

同時（simultaneous）又は同時（concurrent）送達：ある実施形態において、投与に関して重複があるように、1つの治療薬の送達は、第2の治療薬の送達を開始したときに依然として行われている。これは、本明細書において「同時の」又は「同時の送達」と呼ばれることがある。いずれの場合でもある実施形態において、治療薬は、併用投与のためより有効である。例えば、第2の治療薬が、より有効であり、例えば同等の効果がより少ない第2の治療薬で見られるか、又は第2の治療薬が、第2の治療薬が第1の治療薬なしで投与された場合に見られるより大きく症状を軽減するか、又は同様の状況が、第1の治療薬で見られる。ある実施形態において、送達は、症状の軽減又は疾患に関連する他のパラメータが、他方の治療薬なしで送達された一方の治療薬で観察され得るより大きくなるようなものである。2つの治療薬の効果は、部分的に相加的であるか、完全に相加的であるか、又は相加作用以上であり得る。送達は、送達される第1の治療薬の効果が、第2の治療薬が送達されるときに依然として検出可能であるようなものであり得る。

【0106】

一本鎖Fv又はscFv：本明細書における「一本鎖Fv」又は「scFv」とは、一般に本明細書に記載されるABDリンカーを用いて可変軽鎖ドメインに共有結合されて、scFv又はscFvドメインを形成する可変重鎖ドメインを意味する。scFvドメインは、N末端からC末端への配向（VH-リンカー-VL又はVL-リンカー-VH）のいずれかであり得る。scFvの概要については、Plueckthun in the Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., (1994) Springer-Verlag, New York, pp. 269-315を参照されたい。

【0107】

特異的に（又は選択的に）結合する：抗原又はエピトープに「特異的に（又は選択的に）結合する」という用語は、タンパク質及び他の生体物質の異種集団中の同種抗原又はエピトープの存在を決定する結合反応を指す。本開示の抗原結合分子又はABDは、典型的に、 5×10^{-2} M未満、 10^{-2} M未満、 5×10^{-3} M未満、 10^{-3} M未満、 5×10^{-4} M未満、 10^{-4} M未満、 5×10^{-5} M未満、 10^{-5} M未満、 5×10^{-6} M未満、 10^{-6} M未満、 5×10^{-7} M未満、 10^{-7} M未満、 5×10^{-8} M未満、 10^{-8} M未満、 5×10^{-9} M未満又は 10^{-9} M未満の解離速度定数（KD）（ k_{off}/k_{on} ）を有し、非特異的抗原（例えば、HSA）に結合するためのその親和性より少なくとも2倍高い（より典型的に、少なくとも20倍、少なくとも50倍又は少なくとも100倍）親和性で標的抗原に結合する。結合親和性は、Biacore、SPR又はBLIアッセイを用いて測定され得る。

【0108】

「特異的に結合する」という用語は、異種間交差性を排除しない。例えば、1つの種からの抗原に「特異的に結合する」抗原結合モジュール（例えば、抗体の抗原結合フラグメント）は、1つ以上の他の種における該当する抗原にも「特異的に結合」し得る。したがって、このような異種間交差性自体は、「特異的な」結合剤として抗原結合モジュールの分類を変化させない。特定の実施形態において、ヒト抗原に特異的に結合する抗原結合ドメインは、1つ以上の非ヒト哺乳動物種、例えば霊長類種（カニクイザル（*Macaca fascicularis*）、アカゲザル（*Macaca mulatta*）及びブタオザル（*Macaca nemestrina*）の1つ以上を含むが、これらに限定されない）又はげっ歯類種、例えばハツカネズミ（*Mus musculus*）との異種間交差性を有する。他の実施形態において、抗原結合ドメインは、異種間交差性を有さない。

10

【0109】

対象：「対象」という用語は、ヒト及び非ヒト動物を含む。非ヒト動物は、全ての脊椎動物、例えば非ヒト霊長類、ヒツジ、イヌ、ウシ、ニワトリ、両生類及びは虫類などの哺乳動物及び非哺乳動物を含む。特記されない限り、「患者」又は「対象」という用語は、本明細書において同義的に使用される。

【0110】

VHドメインのタンデム：本明細書において使用される際の「VHドメイン（又はVH）のタンデム」という用語は、抗体の倍数の同一のVHドメインからなる一連のVHドメインを指す。VHドメインのそれぞれは、タンデムの末端の最後の1つを除いて、リンカーあり又はなしで別のVHドメインのN末端に連結されたそのC末端を有する。タンデムは、少なくとも2つのVHドメインを有し、BBMのある実施形態において3、4、5、6、7、8、9又は10個のVHドメインを有する。VHのタンデムは、それらが単一のポリペプチド鎖として作製されることを可能にするリンカーあり又はなしの組み換え方法を用いて、所望の順序で各VHドメインのコード核酸を結合することによって生成され得る。タンデムの最初のVHドメインのN末端は、タンデムのN末端として定義される一方、タンデムの最後のVHドメインのC末端は、タンデムのC末端として定義される。

20

【0111】

VLドメインのタンデム：本明細書において使用される際の「VLドメイン（又はVL）のタンデム」という用語は、抗体の倍数の同一のVLドメインからなる一連のVLドメインを指す。VLドメインのそれぞれは、タンデムの末端の最後の1つを除いて、リンカーあり又はなしで別のVLのN末端に連結されたそのC末端を有する。タンデムは、少なくとも2つのVLドメインを有し、BBMのある実施形態において3、4、5、6、7、8、9又は10個のVLドメインを有する。VLのタンデムは、それらが単一のポリペプチド鎖として作製されることを可能にするリンカーあり又はなしの組み換え方法を用いて、所望の順序で各VLドメインのコード核酸を結合することによって生成され得る。タンデムの最初のVLドメインのN末端は、タンデムのN末端として定義される一方、タンデムの最後のVLドメインのC末端は、タンデムのC末端として定義される。

30

【0112】

標的抗原：本明細書において使用される際の「標的抗原」とは、抗原結合ドメインによって非共有結合的に、可逆的に及び特異的に結合される分子を意味する。

40

【0113】

治療有効量：「治療有効量」は、所望の治療結果を達成するのに必要な投与量及び期間での有効な量を指す。

【0114】

治療する、治療、治療すること：本明細書において使用される際、「治療する」、「治療」及び「治療すること」という用語は、1つ以上の抗原結合分子の投与から得られる、増殖性疾患の進行、重症度及び／又は若しくは期間の減少若しくは改善又は増殖性疾患の1つ以上の症状（例えば、1つ以上の識別可能な症状）の改善を指す。ある実施形態において、「治療する」、「治療」及び「治療すること」という用語は、必ずしも患者によっ

50

て識別されない、腫瘍の成長などの増殖性疾患の少なくとも1つの測定可能な物理的パラメータの改善を指す。他の実施形態において、「治療する」、「治療」及び「治療すること」という用語は、例えば、識別可能な症状の安定化によって物理的に、例えば物理的パラメータの安定化によって生理学的に又はその両方のいずれかの増殖性疾患の進行の阻害を指す。他の実施形態において、「治療する」、「治療」及び「治療すること」という用語は、腫瘍サイズ又は癌性細胞数の減少又は安定化を指す。

【0115】

腫瘍：「腫瘍」という用語は、本明細書において「癌」という用語と同義的に使用され、例えば、両方の用語は、固体及び液体、例えばびまん性又は循環腫瘍を包含する。本明細書において使用される際、「癌」又は「腫瘍」という用語は、前悪性並びに悪性の癌及び腫瘍を含む。

10

【0116】

可変領域：本明細書において使用される際の「可変領域」又は「可変ドメイン」とは、それぞれ κ 、 λ 及び重鎖免疫グロブリン遺伝子座を構成する V_{κ} 、 V_{λ} 及び／又は V_H 遺伝子のいずれかによって実質的にコードされる1つ以上のIgドメインを含み、抗原特異性を付与するCDRを含有する、免疫グロブリンの領域を意味する。「可変重鎖ドメイン」は、「可変軽鎖ドメイン」と対合して、抗原結合ドメイン（「ABD」）を形成し得る。さらに、各可変ドメインは、以下の順序：FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4でアミノ末端からカルボキシ末端まで配置された、3つの超可変領域（「相補性決定領域」、「CDR」）（可変重鎖ドメインについてはCDR-H1、CDR-H2、CDR-H3及び可変軽鎖ドメインについてはCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3）及び4つのフレームワーク（FR）領域を含む。

20

【0117】

ベクター：「ベクター」という用語は、それに連結された別のポリヌクレオチドを輸送することが可能なポリヌクレオチド分子を指すことが意図される。1つのタイプのベクターは、「プラスミド」であり、これは、さらなるDNAセグメントがその中にライゲートされ得る環状二本鎖DNAループを指す。別のタイプのベクターは、ウイルスベクターであり、ここで、さらなるDNAセグメントがウイルスゲノム中にライゲートされ得る。特定のベクターは、それらが導入される宿主細胞内で自己複製が可能である（例えば、細菌複製起点及びエピソーム哺乳動物ベクターを有する細菌ベクター）。他のベクター（例えば、非エピソーム哺乳動物ベクター）は、宿主細胞中への導入時、宿主細胞のゲノムに組み込まれ得、それにより宿主ゲノムに沿って複製される。さらに、特定のベクターは、それらが作動可能に連結される遺伝子の発現を誘導することが可能である。このようなベクターは、本明細書において「組み換え発現ベクター」（又は単に「発現ベクター」）と呼ばれる。一般に、組み換えDNA技術において有用な発現ベクターは、プラスミドの形態であることが多い。プラスミドがベクターの最も一般的に使用される形態であるため、本明細書において、「プラスミド」及び「ベクター」は、同義的に使用され得る。しかしながら、本開示は、同等の機能を果たすウイルスベクター（例えば、複製欠損レトロウイルス、アデノウイルス及びアデノ随伴ウイルス）などのこのような他の形態の発現ベクターを含むことが意図される。

30

40

【0118】

V_H ：「 V_H 」という用語は、 F_v 、 $s c F_v$ 、 $d s F_v$ 又は $F a b$ の重鎖を含む、抗体の免疫グロブリン重鎖の可変領域を指す。

【0119】

V_L ：「 V_L 」という用語は、 F_v 、 $s c F_v$ 、 $d s F_v$ 又は $F a b$ の軽鎖を含む、免疫グロブリン軽鎖の可変領域を指す。

【0120】

V_H-V_L 又は V_H-V_L 対： V_H-V_L 対を参照して、同じポリペプチド鎖上又は異なるポリペプチド鎖上にかかわらず、「 V_H-V_L 」及び「 V_H-V_L 対」という用語は、便宜上、使用され、文脈上他の意味に解すべき場合を除き、任意の特定の配向を示すこ

50

とを意図されていない。したがって、「VH-VL」又は「VH-VL対」を含むscFvは、例えば、VH N末端からVL又はVL N末端からVHへの任意の配向でVH及びVLドメインを有し得る。

【0121】

6.2. BCMA結合分子

本開示は、BCMA結合分子の治療計画及び製剤を提供する。好ましいBCMA結合分子は、BCMA及びCD3に結合する、多重特異性結合分子、例えば、多重特異性抗体、より特定の、二重特異性結合分子、例えば、二重特異性抗体である。

【0122】

特に好ましい実施形態において、BCMA結合分子は、本明細書においてBSBM3と呼ばれる分子である。BSBM3は、BCMAを標的にするFabドメイン及びCD3を標的にする一本鎖Fv(scFv)ドメインを有する。BSBM3は、3つのポリペプチドから構成され、これは、同じ細胞内で発現されるとき、図1に示されるように2つの半抗体を形成する。配列番号2のアミノ酸配列を有する軽鎖ポリペプチドと結合された、配列番号1のアミノ酸配列を有する重鎖ポリペプチドから構成される第1の半抗体は、CD19に結合するFabドメインを含有する。配列番号3のアミノ酸配列を有する重鎖ポリペプチドから構成される第2の半抗体は、CD3に結合するscFvドメインを含有する。BSBM3のFcドメインは、FcR(Fc受容体)媒介性架橋による非選択的T細胞活性化のリスクを低下させるために、ヒトFcγ受容体への結合をなくすことを含む。理論によって拘束されるものではないが、Fcドメインが、非修飾FcRn(新生児Fc受容体)親和性によるIgG様のインビボ持続性を与えるものと考えられる。理論によって拘束されるものではないが、多発性骨髄腫(MM)細胞におけるBCMA及びT細胞におけるT細胞受容体(TCR)複合体のCD3サブユニットと同時の、BSBM3の複数の分子の結合が、TCR架橋及び細胞溶解性免疫シナプスの形成をもたらす、T細胞の活性化及びMM細胞の特異的溶解をもたらすことも考えられる。

【0123】

6.3. 医薬組成物

本開示のBCMA結合分子は、例えば、1つ以上の薬学的に許容される賦形剤又は担体を含有する、BCMA結合分子を含む医薬組成物として製剤化され得る。本開示のBCMA結合分子を含む医薬又は滅菌組成物を調製するために、BCMA結合分子製剤は、1つ以上の薬学的に許容される賦形剤又は担体と組み合わせられ得る。

【0124】

例えば、BCMA結合分子の製剤は、BCMA結合分子を生理学的に許容される担体、賦形剤又は安定剤と、例えば凍結乾燥粉末、スラリー、水溶液、ローション又は懸濁液の形態で混合することによって調製され得る(例えば、Hardman et al., 2001, Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, New York, N.Y.; Gennaro, 2000, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams, and Wilkins, New York, N.Y.; Avis et al. (eds.), 1993, Pharmaceutical Dosage Forms: General Medications, Marcel Dekker, NY; Lieberman et al. (eds.), 1990, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Marcel Dekker, NY; Lieberman et al. (eds.), 1990, Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Marcel Dekker, NY; Weiner and Kotkoskie, 2000, Excipient Toxicity and Safety, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y.を参照されたい)。

【0125】

静脈内製剤については、BCMA結合分子は、1つ以上の賦形剤と共に製剤化され得る。一実施形態において、BCMA結合分子は、アミノ酸と共に製剤化される。一実施形態において、BCMA結合分子は、糖と共に製剤化される。一実施形態において、BCMA結合分子は、界面活性剤と共に製剤化される。一実施形態において、BCMA結合分子は、水と共に製剤化される。ある実施形態において、BCMA結合分子は、アミノ酸、糖、又は界面活性剤のうちの1つ以上と共に製剤化され得る。

【0126】

ある実施形態において、アミノ酸は、ヒスチジンであり得る。ある実施形態において、糖は、スクロースであり得る。ある実施形態において、界面活性剤は、Tween 20としても知られているポリソルベート20（「PS20」）などのポリソルベートであり得る。

10

【0127】

したがって、本開示は、BCMA結合分子及び（a）ヒスチジンなどのアミノ酸；（b）スクロースなどの糖；（c）PS20などの界面活性剤；又は（d）上記のもののいずれか2つ又は全ての組み合わせを含む医薬組成物を提供する。非経口、例えば、静脈内投与の場合、医薬組成物は、液体医薬組成物であり得る。

【0128】

ヒスチジンの好適な濃度は、10 mM～50 mMの範囲である。一実施形態において、ヒスチジンの濃度は、20 mMである。

【0129】

スクロースの好適な濃度は、150 mM～300 mMの範囲である。一実施形態において、スクロースの濃度は、240 mMである。

20

【0130】

PS20の好適な濃度は、0.02%～0.06%の範囲である。一実施形態において、PS20の濃度は、0.04%である。

【0131】

医薬組成物は、例えば、上述される濃度で、ヒスチジン、スクロース及びPS20のうちの1つ以上を含有する投与のための溶液を得るために、凍結乾燥され、好適な体積の液体でもどされ得る。

【0132】

ある実施形態において、製剤のpHは、酸性であり得る。例えば、一実施形態において、製剤のpHは、約5.0～約6.5であり得る。一実施形態において、形成のpHは、約5.0～約6.0であり得る。ある実施形態において、製剤のpHは、約5.5であり得る。

30

【0133】

非経口、例えば、静脈内投与用のBCMA結合分子を含む液体医薬組成物に好適なpH範囲は、酸性、例えば、約5.0～約6.5である。特定の態様において、pHは、約5.0～約6.0であり、ある実施形態において、pHは、約5.5である。

【0134】

BCMA結合分子に好適な濃度範囲は、5 mg/mL～20 mg/mLであり、一実施形態において、10 mg/mLである。

40

【0135】

したがって、特定の実施形態において、本開示は、（a）10 mg/mLのBSBM3；（b）20 mMのヒスチジン；（c）240 mMのスクロース；（d）0.04%のPS20；及び（e）約5.5±0.3のpHを含むバイアルを提供する。

【0136】

7. 投与

7.1. BCMA結合分子の量

BCMA結合分子は、癌の予防及び／又は治療に使用され得る。

【0137】

50

ある実施形態において、対象は、約 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ からの B C M A 結合分子を投与され得る。ある実施形態において、対象は、約 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ からの B C M A 結合分子を投与され得る。ある実施形態において、対象は、約 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ からの B C M A 結合分子を投与され得る。ある実施形態において、対象は、約 $30 \mu\text{g}/\text{kg}$ からの B C M A 結合分子を投与され得る。ある実施形態において、対象は、約 $50 \mu\text{g}/\text{kg}$ からの B C M A 結合分子を投与され得る。ある実施形態において、対象は、約 $75 \mu\text{g}/\text{kg}$ からの B C M A 結合分子を投与され得る。ある実施形態において、対象は、約 $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ からの B C M A 結合分子を投与され得る。ある実施形態において、対象は、約 $200 \mu\text{g}/\text{kg}$ からの B C M A 結合分子を投与され得る。ある実施形態において、対象は、約 $300 \mu\text{g}/\text{kg}$ からの B C M A 結合分子を投与され得る。ある実施形態において、対象は、約 $400 \mu\text{g}/\text{kg}$ からの B C M A 結合分子を投与され得る。ある実施形態において、対象は、約 $500 \mu\text{g}/\text{kg}$ からの B C M A 結合分子を投与され得る。ある実施形態において、対象は、約 $600 \mu\text{g}/\text{kg}$ からの B C M A 結合分子を投与され得る。ある実施形態において、対象は、約 $700 \mu\text{g}/\text{kg}$ からの B C M A 結合分子を投与され得る。ある実施形態において、対象は、約 $800 \mu\text{g}/\text{kg}$ からの B C M A 結合分子を投与され得る。ある実施形態において、対象は、約 $900 \mu\text{g}/\text{kg}$ からの B C M A 結合分子を投与され得る。ある実施形態において、対象は、約 $1000 \mu\text{g}/\text{kg}$ からの B C M A 結合分子を投与され得る。

10

【0138】

例えば、ある実施形態において、対象は、約 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $20 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で B C M A 結合分子を与えられ得る。ある実施形態において、対象は、約 $20 \mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $40 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で B C M A 結合分子を与えられ得る。ある実施形態において、対象は、約 $80 \mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $120 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で B C M A 結合分子を与えられ得る。ある実施形態において、対象は、約 $150 \mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $250 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で B C M A 結合分子を与えられ得る。ある実施形態において、対象は、約 $300 \mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $500 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で B C M A 結合分子を与えられ得る。ある実施形態において、対象は、約 $500 \mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $700 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で B C M A 結合分子を与えられ得る。ある実施形態において、対象は、約 $600 \mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $900 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で B C M A 結合分子を与えられ得る。

20

【0139】

ある実施形態において、対象は、約 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $1000 \mu\text{g}/\text{kg}$ の B C M A 結合分子を投与され得る。ある実施形態において、対象は、約 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $900 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で B C M A 結合分子を与えられ得る。ある実施形態において、対象は、約 $20 \mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $800 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で B C M A 結合分子を与えられ得る。ある実施形態において、対象は、約 $30 \mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $700 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で B C M A 結合分子を与えられ得る。ある実施形態において、対象は、約 $50 \mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $600 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で B C M A 結合分子を与えられ得る。ある実施形態において、対象は、約 $75 \mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $500 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で B C M A 結合分子を与えられ得る。ある実施形態において、対象は、約 $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $400 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で B C M A 結合分子を与えられ得る。ある実施形態において、対象は、約 $150 \mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $300 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で B C M A 結合分子を与えられ得る。ある実施形態において、対象は、約 $200 \mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $250 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で B C M A 結合分子を与えられ得る。

30

40

【0140】

さらに、本開示を通して開示される投与量のいずれかが、例えば、第1又はその後の治療用量として B C M A 結合分子を投与するのに使用され得る。

【0141】

一実施形態において、治療用量は、約 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $1200 \mu\text{g}/\text{kg}$ 又は約 $50 \mu\text{g}$ ～約 96mg であり得る。別の実施形態において、治療用量は、約 $3 \mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $600 \mu\text{g}/\text{kg}$ 又は約 $150 \mu\text{g}$ ～約 48mg であり得る。別の実施形態において、治療用量は、約 $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ 又は約 $150 \mu\text{g}$ ～約 8mg であり得る

50

。別の実施形態において、治療用量は、約 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $200 \mu\text{g}/\text{kg}$ 又は約 $500 \mu\text{g}$ ～約 16mg であり得る。別の実施形態において、治療用量は、約 $50 \mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $400 \mu\text{g}/\text{kg}$ 又は約 2.5mg ～約 32mg であり得る。別の実施形態において、治療用量は、約 $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $600 \mu\text{g}/\text{kg}$ 又は約 5mg ～約 96mg であり得る。別の実施形態において、治療用量は、約 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 又は約 $50 \mu\text{g}$ ～約 $80 \mu\text{g}$ であり得る。別の実施形態において、治療用量は、約 $3 \mu\text{g}/\text{kg}$ であり得る。別の実施形態において、治療用量は、約 $150 \mu\text{g}$ ～約 $240 \mu\text{g}$ であり得る。別の実施形態において、治療用量は、約 $6 \mu\text{g}/\text{kg}$ 又は約 $300 \mu\text{g}$ ～約 $480 \mu\text{g}$ であり得る。別の実施形態において、治療用量は、約 $12 \mu\text{g}/\text{kg}$ 又は約 $600 \mu\text{g}$ ～約 $960 \mu\text{g}$ であり得る。別の実施形態において、治療用量は、約 $24 \mu\text{g}/\text{kg}$ 又は約 1.2mg ～約 1.92mg であり得る。別の実施形態において、治療用量は、約 $48 \mu\text{g}/\text{kg}$ 又は約 2.4mg ～約 3.84mg であり得る。別の実施形態において、治療用量は、約 $96 \mu\text{g}/\text{kg}$ 又は約 4.8mg ～約 7.68mg であり得る。別の実施形態において、治療用量は、約 $192 \mu\text{g}/\text{kg}$ 又は約 9.6mg ～約 15.36mg であり得る。別の実施形態において、治療用量は、約 $384 \mu\text{g}/\text{kg}$ 又は約 19.2mg ～約 30.72mg であり得る。別の実施形態において、治療用量は、約 $600 \mu\text{g}/\text{kg}$ 又は約 30mg ～約 48mg であり得る。

10

【0142】

ある場合には、プライミング用量が、必要とされるか又は使用される。プライミング用量は、本明細書に記載される用量のいずれかであり得、ある実施形態において、第1の治療用量より少ない。例えば、BCMA結合分子の第1の治療投与量が $30 \mu\text{g}/\text{kg}$ である場合、プライミング用量は、 $30 \mu\text{g}/\text{kg}$ より少ない任意の用量で与えられ得る。この特定の場合、プライミング用量は、 $30 \mu\text{g}/\text{kg}$ より少ない、例えば $29 \mu\text{g}/\text{kg}$ より少ない、例えば、 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ 又は $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で与えられ得る。他の実施形態において、プライミング用量は、第1の治療用量に等しい。プライミング用量は、単回投与で投与されるか又は、代わりに、複数回投与（例えば、2回）で投与され得る。ある実施形態において、プライミング用量の3分の1が、1日目に投与され、プライミング用量の3分の2が、2日目、例えば1日目の翌日に投与される。

20

【0143】

一実施形態において、プライミング用量は、約 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $6 \mu\text{g}/\text{kg}$ 又は約 $25 \mu\text{g}$ ～約 $480 \mu\text{g}$ の範囲である。別の実施形態において、プライミング用量は、約 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 又は約 $50 \mu\text{g}$ ～約 $80 \mu\text{g}$ である。別の実施形態において、プライミング用量は、約 $2 \mu\text{g}/\text{kg}$ 又は約 $100 \mu\text{g}$ ～約 $160 \mu\text{g}$ である。別の実施形態において、プライミング用量は、約 $3 \mu\text{g}/\text{kg}$ 又は約 $150 \mu\text{g}$ ～約 $240 \mu\text{g}$ である。別の実施形態において、プライミング用量は、約 $4 \mu\text{g}/\text{kg}$ 又は約 $200 \mu\text{g}$ ～約 $320 \mu\text{g}$ である。別の実施形態において、プライミング用量は、約 $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 又は約 $250 \mu\text{g}$ ～約 $400 \mu\text{g}$ である。別の実施形態において、プライミング用量は、約 $6 \mu\text{g}/\text{kg}$ 又は約 $300 \mu\text{g}$ ～約 $480 \mu\text{g}$ である。

30

【0144】

7.2. 投与時間

投与は、数時間にわたって行われ得る。例えば、BCMA結合分子の投与が静脈内で行われる場合、それは、注入によって行われ得る。注入は、約30分間～約6時間の期間にわたって行われ得る。ある実施形態において、注入は、約30分間の期間にわたって行われ得る。ある実施形態において、注入は、約1時間の期間にわたって行われ得る。ある実施形態において、注入は、約1.5時間の期間にわたって行われ得る。ある実施形態において、注入は、約2時間の期間にわたって行われ得る。ある実施形態において、注入は、約2.5時間の期間にわたって行われ得る。ある実施形態において、注入は、約3時間の期間にわたって行われ得る。ある実施形態において、注入は、約3.5時間の期間にわたって行われ得る。ある実施形態において、注入は、約4時間の期間にわたって行われ得る。ある実施形態において、注入は、約4.5時間の期間にわたって行われ得る。ある実施

40

50

形態において、注入は、約 5 時間の期間にわたって行われ得る。ある実施形態において、注入は、約 5.5 時間の期間にわたって行われ得る。ある実施形態において、注入は、約 6 時間の期間にわたって行われ得る。

【0145】

ある実施形態において、注入は、約 30 分間～約 1 時間の期間にわたって行われ得る。ある実施形態において、注入は、約 1 時間～約 2 時間の期間にわたって行われ得る。ある実施形態において、注入は、約 2 時間～約 3 時間の期間にわたって行われ得る。ある実施形態において、注入は、約 3 時間～約 4 時間の期間にわたって行われ得る。ある実施形態において、注入は、約 4 時間～約 5 時間の期間にわたって行われ得る。ある実施形態において、注入は、約 5 時間～約 6 時間の期間にわたって行われ得る。

10

【0146】

ある実施形態において、注入は、約 30 分間～約 6 時間の期間にわたって行われ得る。ある実施形態において、注入は、約 1 時間～約 5 時間の期間にわたって行われ得る。ある実施形態において、注入は、約 1.5 時間～約 4 時間の期間にわたって行われ得る。ある実施形態において、注入は、約 2 時間～約 3 時間の期間にわたって行われ得る。

【0147】

さらに、全体を通して開示される投与時間のいずれかが、BCMA 結合分子及び／又は全体を通して開示される他の治療剤のいずれかを投与するのに使用され得る。

【0148】

7.3. 投与スケジュール

20

ある実施形態において、BCMA 結合分子は、週に 1 回投与され得る。ある実施形態において、BCMA 結合分子は、週に 2 回投与され得る。ある実施形態において、BCMA 結合分子は、2 週間に 1 回投与され得る。

【0149】

ある実施形態において、BCMA 結合分子は、単回投与され得る。ある実施形態において、BCMA 分子は、2 回投与され得る。ある実施形態において、BCMA 結合分子は、3 回投与され得る。ある実施形態において、BCMA 結合分子は、4 回投与され得る。

【0150】

ある実施形態において、BCMA 結合分子は、1 週間にわたって投与され得る。ある実施形態において、BCMA 結合分子は、2 週間にわたって投与され得る。ある実施形態において、BCMA 結合分子は、3 週間にわたって投与され得る。ある実施形態において、BCMA 結合分子は、4 週間にわたって投与され得る。

30

【0151】

ある実施形態において、BCMA 結合分子は、（癌に関連して）寛解まで、例えば、奏効が観察されるまで、投与され得る。ある実施形態において、BCMA 結合分子は、部分寛解まで、例えば、部分奏効が観察されるまで、投与され得る。ある実施形態において、BCMA 結合分子は、完全寛解まで、例えば、完全奏効が観察されるまで、投与され得る。

【0152】

与えられるいずれかのプライミング用量に関連して、プライミング用量は、治療用量が与えられる任意の時点で、第 1 の治療用量の前に与えられ得る。例えば、プライミング用量は、第 1 の治療用量が与えられる前に、週に 1 回与えられ得る。別の例において、プライミング用量は、第 1 の治療用量が与えられる前の 1 週間以内に 2 回与えられ得る。

40

【0153】

ある実施形態において、プライミング用量の 3 分の 1 が、治療過程の 1 日目に対象に投与され、プライミング用量の残りが、治療の 2 日目に投与される。ある実施形態において、第 1 の治療用量が、その後、治療の 5～11 日目のうちの 1 つ（例えば、6～10 日目のうちの 1 つ、7～9 日目のうちの 1 つ又は 8 日目）に対象に投与され、第 2 の治療用量が、その後、治療の 12～18 日目のうちの 1 つ（例えば、13～17 日目のうちの 1 つ、14～16 日目のうちの 1 つ、又は 15 日目）に対象に投与され、治療用量の 3 分の 1

50

が、その後、治療の19～25日目のうちの1つ（例えば、20～24日目のうちの1つ、21～23日目のうちの1つ、又は22日目）に対象に投与される。

【0154】

7. 4. 副作用軽減剤

副作用軽減剤に関連して、本開示を通して記載される薬剤及び用量が、本開示を通して記載される方法で使用され得る。さらに、これらの副作用軽減剤は、安全で且つ有効であることが知られている際に使用され得る。

【0155】

8. 組み合わせ

本開示のBCMA結合分子は、他の公知の薬剤及び治療法と組み合わせて使用され得る。例えば、BCMA結合分子は、外科手術、化学療法、抗体、放射線、ペプチドワクチン、ステロイド、細胞毒素、プロテアソーム阻害剤、免疫調節薬（例えば、IMiD）、BH3模倣体、サイトカイン療法、幹細胞移植又はそれらの任意の組合せと組み合わせて治療計画において使用され得る。

【0156】

便宜上、BCMA結合分子と組み合わせて使用される薬剤は、本明細書において「追加的な」薬剤と呼ばれる。

【0157】

本明細書において使用される際、「組み合わせて」投与されるとは、2つ（以上）の異なる治療薬が、対象が疾患に罹患する過程において対象に送達されること、例えば2つ以上の治療薬が、対象が疾患と診断された後及び疾患が治癒若しくは取り除かれる前又は治療が他の理由で停止される前に送達されることを意味する。ある実施形態において、投与に関して重複があるように、1つの治療薬の送達は、第2の治療薬の送達が始まったときに依然として行われている。これは、本明細書において「同時の」又は「同時の送達」と呼ばれることがある。「同時に」という用語は、ちょうど同時の治療薬（例えば、BCMA結合分子及び追加的な薬剤）の投与に限定されず、BCMA結合分子を含む医薬組成物が、BCMA結合分子がさらなる治療薬と一緒に作用して、それらが他の方法で投与される場合より増加した利益を提供し得るような順序及び時間間隔内で対象に投与されることを意味する。例えば、各治療薬は、同時に又は異なる時点で任意の順序で連続して対象に投与され得るが；同時に投与されない場合、それらは、所望の治療効果を提供するように十分に近い時間内に投与されるべきである。

【0158】

BCMA結合分子及び1つ以上の追加的な薬剤は、同じ若しくは別個の組成物中で同時に又は連続して投与され得る。連続投与の場合、BCMA結合分子がまず投与され得、追加的な薬剤が2番目に投与され得るか、又は投与の順序が逆にされ得る。

【0159】

BCMA結合分子及び追加的な薬剤は、任意の適切な形態で及び任意の好適な経路によって対象に投与され得る。ある実施形態において、投与経路は、同じである。他の実施形態において、投与経路は、異なる。

【0160】

他の実施形態において、1つの治療薬の送達は、他の治療薬の送達が始まる前に終了する。

【0161】

いずれの場合もある実施形態において、治療薬は、併用投与により、より有効である。例えば、第2の治療薬は、より有効であり、例えば同等の効果がより少ない第2の治療薬で見られるか、又は第2の治療薬は、第2の治療薬が第1の治療薬なしで投与される場合に見られるより大きい程度に症状を軽減するか、又は類似の状況が第1の治療薬で見られる。ある実施形態において、送達は、症状の軽減又は疾患に関連する他のパラメータが、他の治療薬なしで送達される1つの治療薬により観察されるより大きくなるようなものである。2つの治療薬の効果は、部分的に相加的であるか、完全に相加的であるか、又は相

10

20

30

40

50

加的以上であり得る。送達は、送達される第1の治療薬の効果が、第2の治療薬が送達されるときに依然として検出可能であるようなものであり得る。

【0162】

B C M A 結合分子及び／又は追加的な薬剤は、活性な疾患の期間中又は寛解若しくは活性の低い疾患の期間中に投与され得る。B C M A 結合分子は、追加的な薬剤による治療前に、追加的な薬剤による治療と同時に、追加的な薬剤による治療後又は疾患の寛解期に投与され得る。

【0163】

組み合わせて投与される場合、B C M A 結合分子及び／又は追加的な薬剤は、例えば、単剤療法として個別に使用される各薬剤の量又は投与量より多い、少ない又は同じ量又は用量で投与され得る。

【0164】

本開示の組み合わせ治療の追加的な薬剤は、対象に同時に投与され得る。「同時に」という用語は、ちょうど同時の治療薬（例えば、予防又は治療剤）の投与に限定されず、B C M A 結合分子を含む医薬組成物が、本開示の分子がさらなる治療薬と一緒に作用して、それらが他の方法で投与される場合より増加した利益を提供し得るような順序及び時間間隔内で対象に投与されることを意味する。例えば、各治療薬は、同時に又は異なる時点で任意の順序で連続して対象に投与され得るが；同時に投与されない場合、それらは、希望の治療又は予防効果を提供するように十分に近い時間内に投与されるべきである。各治療薬は、別個に、任意の適切な形態で及び任意の好適な経路によって対象に投与され得る。

【0165】

B C M A 結合分子及び追加的な薬剤は、同じ又は異なる投与経路によって対象に投与され得る。

【0166】

B C M A 結合分子及び追加的な薬剤は、周期的に投与され得る。周期的治療は、ある期間にわたる第1の治療薬（例えば、第1の予防又は治療剤）の投与、続いてある期間にわたる第2の治療薬（例えば、第2の予防又は治療剤）の投与、任意選択的に続いてある期間にわたる第3の治療薬（例えば、予防又は治療剤）の投与など、及びこの連続投与を繰り返すことを含み、すなわち治療薬の1つに対する耐性の発生を低減し、治療薬の1つの副作用を回避若しくは低減し、且つ／又は治療薬の有効性を向上させるための周期である。

【0167】

場合により、1つ以上の追加的な薬剤は、他の抗癌剤、抗アレルギー剤、制吐剤（又は鎮吐剤）、鎮痛剤、細胞保護剤及びそれらの組合せである。

【0168】

B C M A 結合分子は、 γ セクレターゼ阻害剤（「G S I」）と組み合わせで使用される。

【0169】

したがって、一態様において、本開示は、B C M A の発現に関連する疾患に罹患した対象を治療するための方法であって、有効量の：（i）B C M A 結合分子、及び（ii） γ セクレターゼ阻害剤（G S I）を対象に投与することを含む方法を提供する。

【0170】

別の態様において、本開示は、B C M A の発現に関連する疾患のための治療を受けた対象を治療するための方法であって、有効量の：（i）B C M A 結合分子、及び（ii）G S I を対象に投与することを含む方法を提供する。

【0171】

一実施形態において、B C M A 結合分子及びG S I は、同時に又は連続して投与される。一実施形態において、B C M A 結合分子は、G S I の投与の前に投与される。一実施形態において、G S I は、B C M A 結合分子の投与の前に投与される。一実施形態において、B C M A 結合分子及びG S I は、同時に投与される。

【0172】

一実施形態において、GSIは、BCMA結合分子の投与の前に投与され（例えば、GSIは、BCMA結合分子の投与の1、2、3、4又は5日前に投与される）、任意選択的に、GSIの投与後及びBCMA結合分子の投与前に、対象は、細胞表面BCMA発現レベルの増加及び／又は可溶性BCMAレベルの低下を示す。

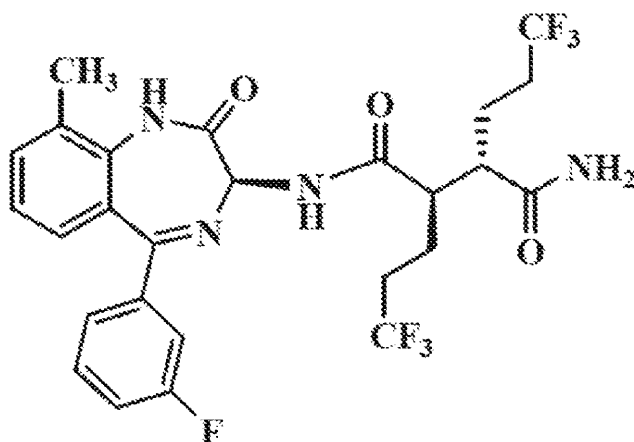
【0173】

ある実施形態において、GSIは、 γ セクレターゼの発現及び／又は機能を低下させる小分子、例えば本明細書に開示される小分子GSIである。一実施形態において、GSIは、LY-450139、PF-5212362、BMS-708163、MK-0752、ELN-318463、BMS-299897、LY-411575、DAPT、AL-101（BMS-906024としても知られている）、AL-102（BMS-986115としても知られている）、PF-3084014、RO4929097及びLY3039478から選択される。一実施形態において、GSIは、PF-5212362、ELN-318463、BMS-906024及びLY3039478から選択される。例示的なGSIは、Takebe et al., Pharmacol Ther. 2014 Feb; 141 (2): 140-9; 及びRan et al., EMBO Mol Med. 2017 Jul; 9 (7): 950-966に開示されている。ある実施形態において、GSIは、AL-101である。ある実施形態において、GSIは、AL-102である。AL-102の構造は下記に示す。

10

【化1】

20



30

【0174】

ある実施形態において、MK-0752は、ドセタキセルと組み合わせて投与される。ある実施形態において、MK-0752は、ゲムシタビンと組み合わせて投与される。ある実施形態において、BMS-906024は、化学療法と組み合わせて投与される。

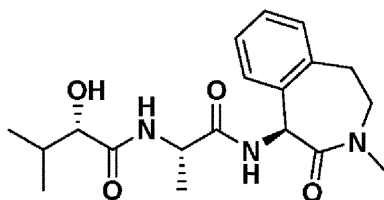
【0175】

さらなる実施形態において、GSIは、米国特許第7,468,365号明細書に記載される化合物である。一実施形態において、GSIは、LY-450139、すなわちセマガセスタット、(S)-2-ヒドロキシ-3-メチル-N-((S)-1-((S)-3-メチル-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-1-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)ブタンアミド又はその薬学的に許容される塩である。一実施形態において、GSIは、

40

50

【化 2】

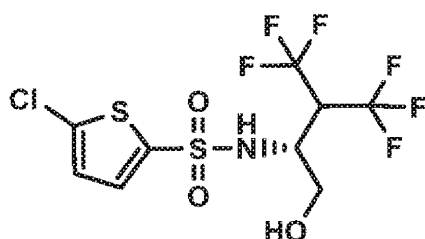


又はその薬学的に許容される塩である。

【0176】

さらなる実施形態において、G S Iは、米国特許第7,687,666号明細書に記載される化合物である。一実施形態において、G S Iは、P F-5212362、すなわちベガセスタット、G S I-953又は(R)-5-クロロ-N-(4,4,4-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ブタン-2-イル)チオフェン-2-スルホンアミド、その薬学的に許容される塩である。一実施形態において、G S Iは、

【化 3】

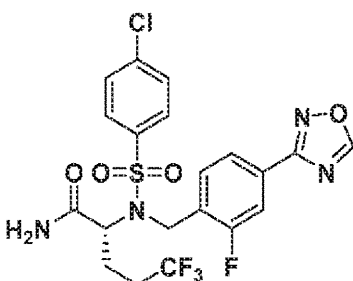


又はその薬学的に許容される塩である。

【0177】

さらなる実施形態において、G S Iは、米国特許第8,084,477号明細書に記載される化合物である。一実施形態において、G S Iは、B M S-708163、すなわちアバガセスタット又は(R)-2-((4-クロロ-N-(2-フルオロ-4-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンジル)フェニル)スルホンアミド)-5,5,5-トリフルオロペンタンアミド又はその薬学的に許容される塩である。一実施形態において、G S Iは、

【化 4】

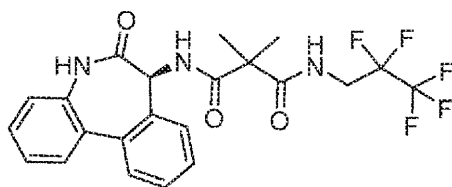


又はその薬学的に許容される塩である。

【0178】

ある実施形態において、G S Iは、米国特許第7,160,875号明細書に記載される化合物である。一実施形態において、G S Iは、R O 4929097、すなわち(S)-2,2-ジメチル-N1-(6-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,d]アゼピン-7-イル)-N3-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)マロンアミド又はその薬学的に許容される塩である。一実施形態において、G S Iは、

【化 5】



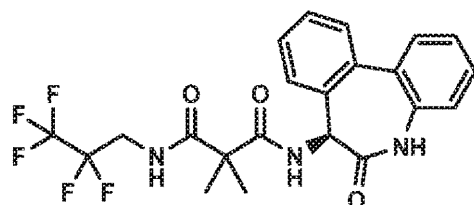
又はその薬学的に許容される塩である。

【0179】

10

ある実施形態において、G S I は、

【化 6】



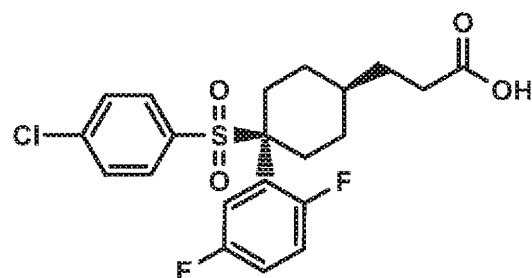
20

又はその薬学的に許容される塩である。

【0180】

ある実施形態において、G S I は、米国特許第 6, 984, 663 号明細書に記載される化合物である。一実施形態において、G S I は、MK-0752、すなわち 3-((1S, 4R)-4-((4-クロロフェニル)スルホニル)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)プロパン酸又はその薬学的に許容される塩である。ある実施形態において、G S I は、

【化 7】



30

又はその薬学的に許容される塩である。

【0181】

ある実施形態において、G S I は、米国特許第 7, 795, 447 号明細書に記載される化合物である。一実施形態において、G S I は、PF-3084014、すなわち ニトロガセスタット又は (S)-2-(((S)-6,8-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)アミノ)-N-(1-(2-メチル-1-(ネオペンチルアミノ)プロパン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)ペンタンアミド又はその薬学的に許容される塩である。

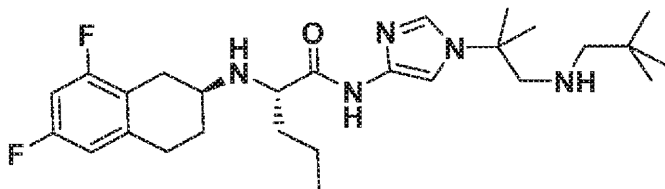
40

【0182】

ある実施形態において、G S I は、

50

【化 8】



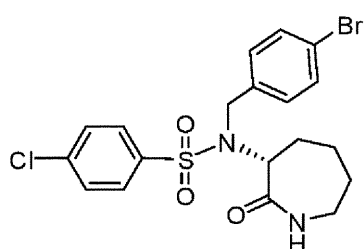
又はその薬学的に許容される塩である。

【0183】

10

ある実施形態において、GSIは、米国特許第7,939,657号明細書に記載される化合物である。一実施形態において、GSIは、ELN-318463、すなわちHY-50882又は(R)-N-(4-ブロモベンジル)-4-クロロ-N-(2-オキソアゼパン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド又はその薬学的に許容される塩である。ある実施形態において、GSIは、

【化 9】



20

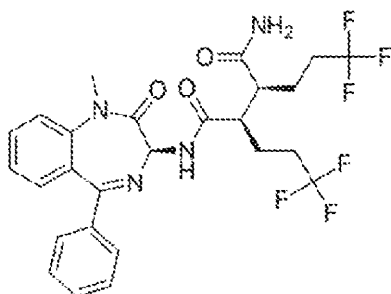
又はその薬学的に許容される塩である。

【0184】

ある実施形態において、GSIは、米国特許第8,629,136号明細書に記載される化合物である。一実施形態において、GSIは、BMS-906024、すなわち(2R,3S)-N-[(3S)-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-イル]-2,3-ビス(3,3,3-トリフルオロプロピル)スクシンアミド又はその薬学的に許容される塩である。一実施形態において、GSIは、

30

【化10】



40

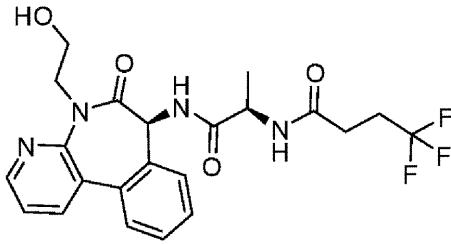
又はその薬学的に許容される塩である。

【0185】

ある実施形態において、GSIは、米国特許第8,629,136号明細書に記載される化合物である。一実施形態において、GSIは、LY3039478、すなわちクレニガセスタット又は4,4,4-トリフルオロ-N-((R)-1-((S)-5-(2-ヒドロキシエチル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[d]ピリド[2

50

， 3 - b] アゼピン - 7 - イル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) ブタンアミド又はその薬学的に許容される塩である。ある実施形態において、G S I は、
【化 1 1】



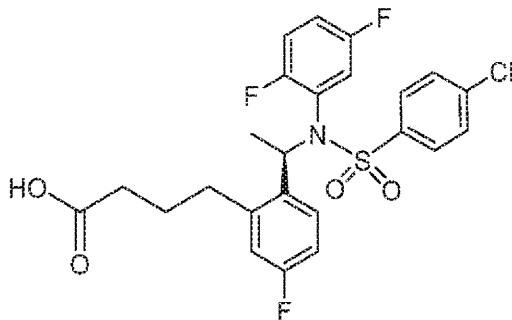
10

又はその薬学的に許容される塩である。

【0 1 8 6】

ある実施形態において、G S I は、B M S - 2 9 9 8 9 7、すなわち 2 - [(1 R) - 1 - [[(4 - クロロフェニル) スルホニル] (2 , 5 - ジフルオロフェニル) アミノ] エチル - 5 - フルオロベンズタン酸又はその薬学的に許容される塩である。ある実施形態において、G S I は、

【化 1 2】



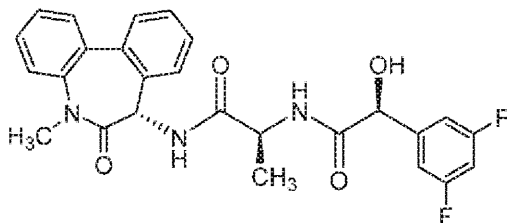
20

又はその薬学的に許容される塩である。

【0 1 8 7】

ある実施形態において、G S I は、L Y - 4 1 1 5 7 5、すなわち L S N - 4 1 1 5 7 5、(S) - 2 - ((S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド) - N - ((S) - 5 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [b , d] アゼピン - 7 - イル) プロパンアミド又はその薬学的に許容される塩である。ある実施形態において、G S I は、

【化 1 3】



40

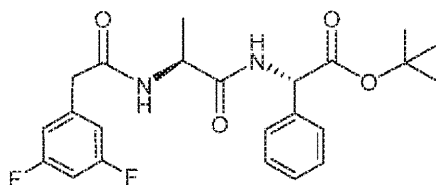
又はその薬学的に許容される塩である。

【0 1 8 8】

ある実施形態において、G S I は、D A P T、すなわち N - [(3 , 5 - ジフルオロフェニル) アセチル] - L - アラニル - 2 - フェニル] グリシン - 1 , 1 - ジメチルエチルエステル又はその薬学的に許容される塩である。ある実施形態において、G S I は、

50

【化 1 4】

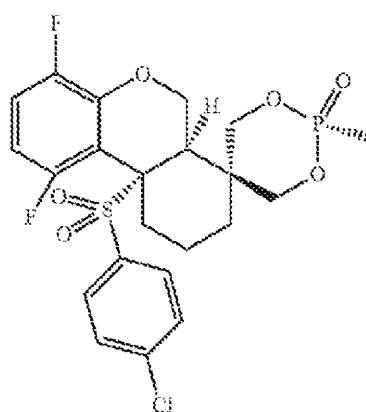
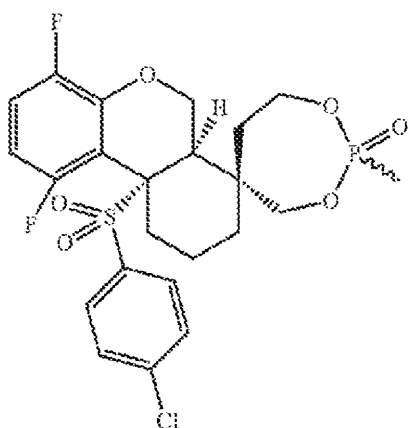


又はその薬学的に許容される塩である。

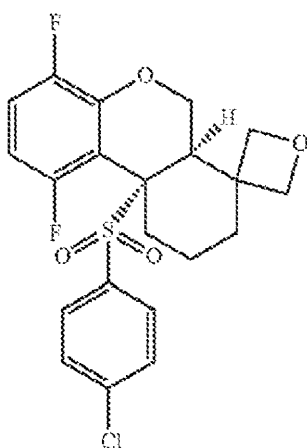
【0189】

ある実施形態において、G S I は、米国特許出願公開第 2 0 1 5 - 3 0 7 5 3 3 号明細書（例えば、1 3 ~ 1 6 頁の表中）に記載される化合物である。ある実施形態において、G S I は、

【化 1 5】



, 及び



又はその薬学的に許容される塩から選択される。

【0190】

ある実施形態において、G S I は、米国特許第 8 , 1 8 8 , 0 6 9 号明細書中の化合物である。一実施形態において、G S I は、

10

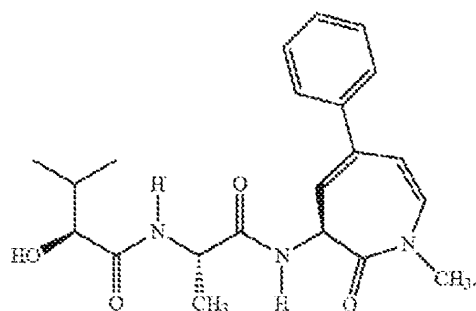
20

30

40

50

【化 1 6】



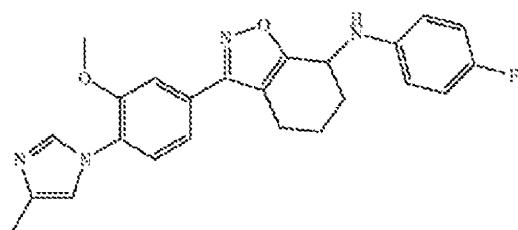
10

又はその薬学的に許容される塩である。

【0191】

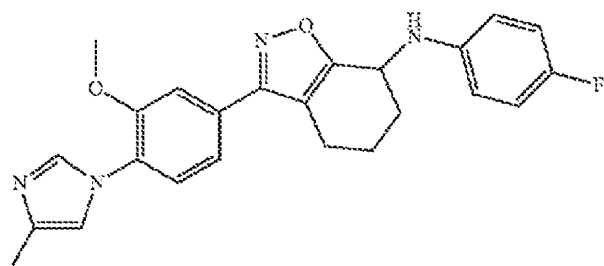
ある実施形態において、G S I は、米国特許第 9, 096, 582 号明細書（例えば、13～17 頁の表中）に記載される化合物である。ある実施形態において、G S I は、

【化 1 7】



20

及び



30

又はその薬学的に許容される塩から選択される。

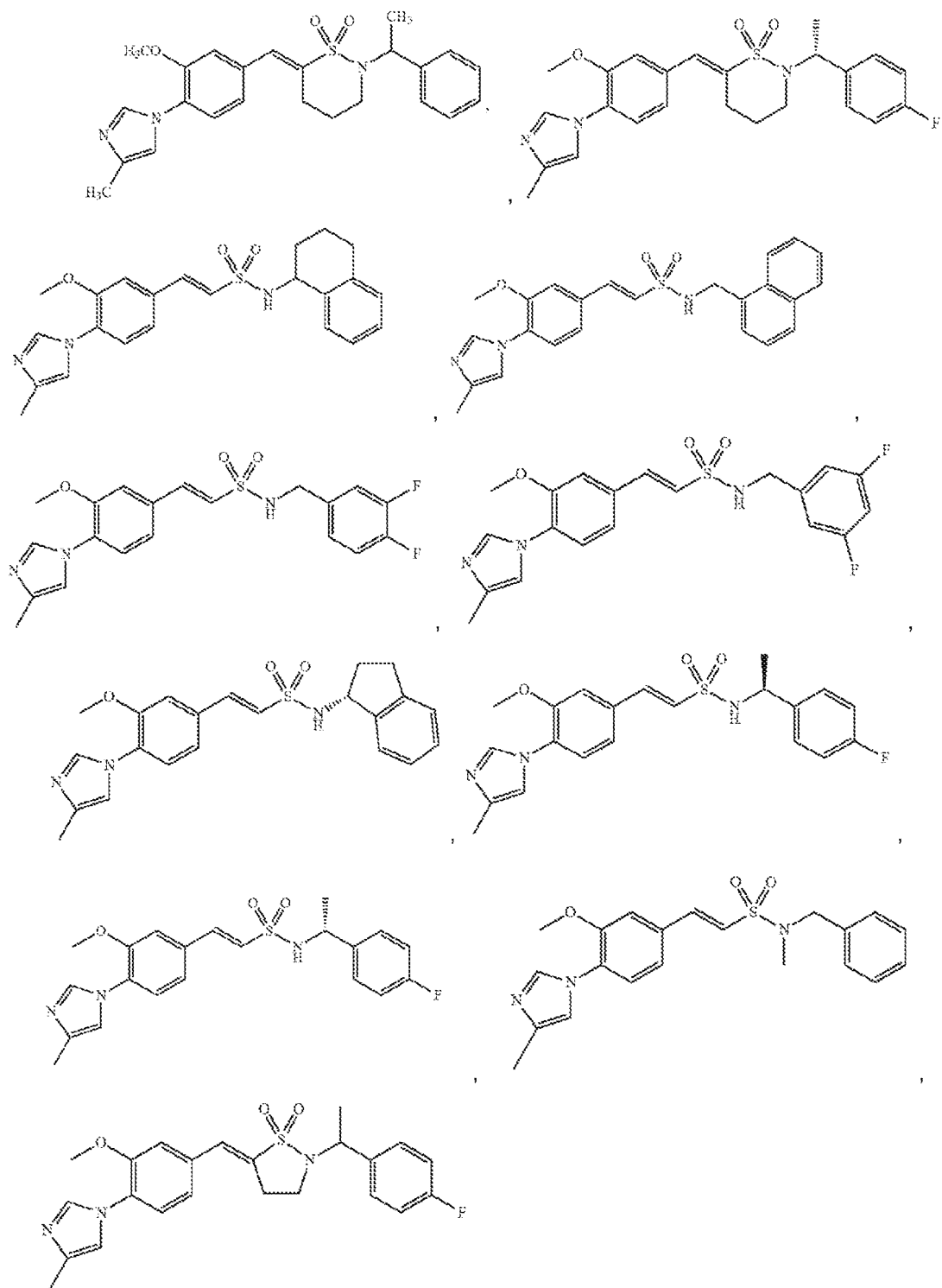
【0192】

ある実施形態において、G S I は、米国特許出願公開第 2011-0257163 号明細書（例えば、段落 [0506]～[0553]）に記載される化合物である。ある実施形態において、G S I は、

40

50

【化 1 8】

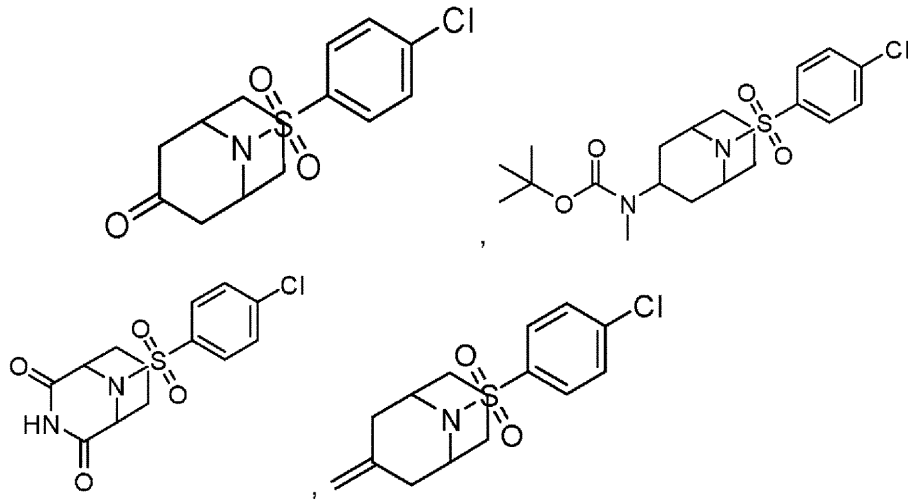


、及びその薬学的に許容される塩から選択される。

【0193】

ある実施形態において、G S Iは、

【化 1 9】



10

、及びその薬学的に許容される塩から選択される。

【0194】

ある実施形態において、G S I は、

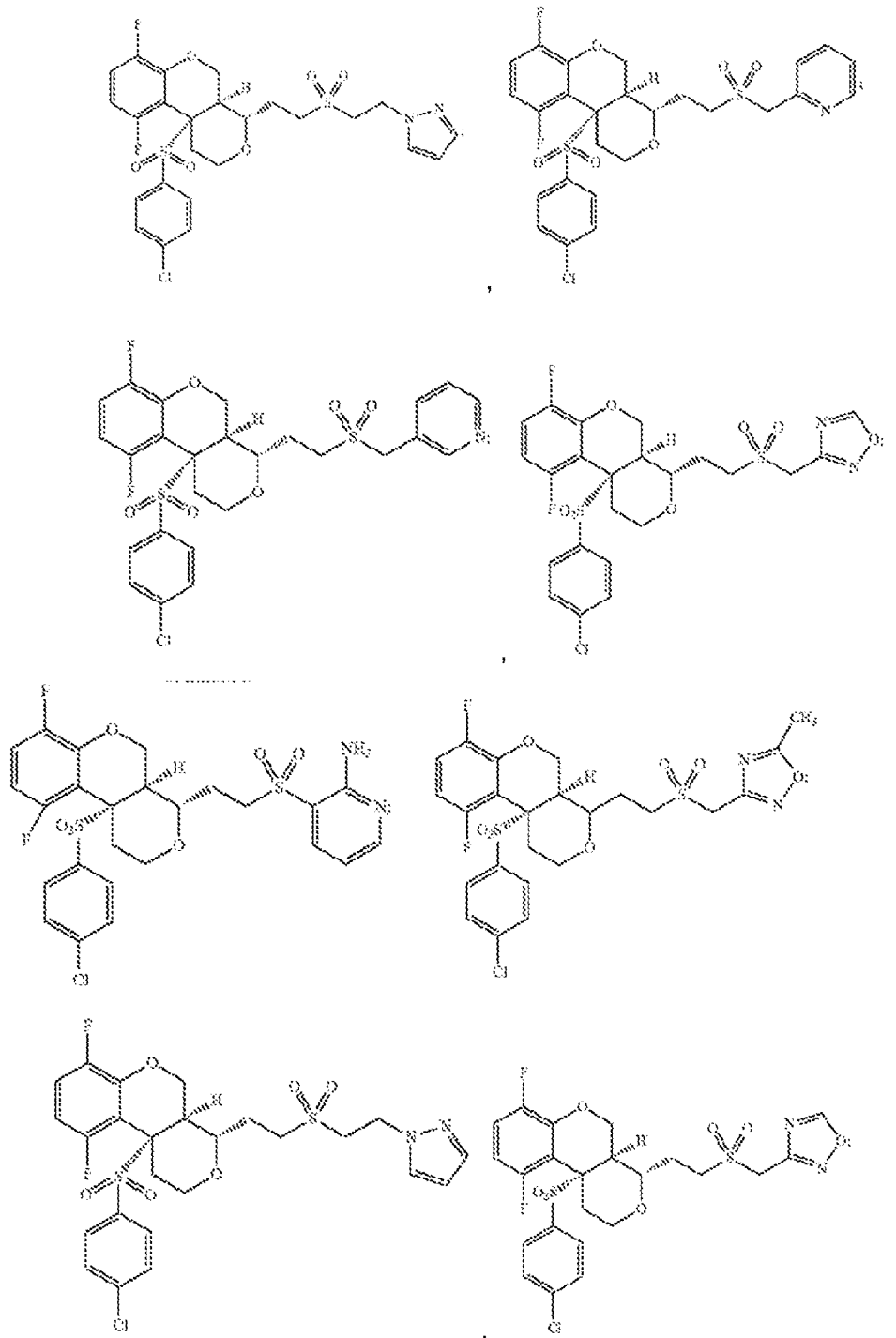
20

30

40

50

【化 20】



、及びその薬学的に許容される塩から選択される。

【0195】

ある実施形態において、G S I は、 γ セクレターゼの発現及び／又は機能を低下させる抗体分子である。ある実施形態において、G S I は、 γ セクレターゼのサブユニットを標的とする抗体分子である。ある実施形態において、G S I は、抗プレセニリン抗体分子、抗ニカストリン抗体分子、抗 A P H - 1 抗体分子又は抗 P E N - 2 抗体分子から選択される。

【0196】

γ セクレターゼのサブユニットを標的とする例示的な抗体分子（例えば、例えばプレセニリン、ニカストリン、A P H - 1 又は P E N - 2）は、米国特許第 8, 3 9 4, 3 7 6

10

20

30

40

50

号明細書、米国特許第 8, 637, 274 号明細書及び米国特許第 5, 942, 400 号明細書に記載されている。

【0197】

一態様において、本開示は、B 細胞の病態又は障害を有する対象を治療するための方法であって、有効量の：(i) B C M A 結合分子、及び (i i) γ セクレターゼ調節剤（例えば、G S I）を対象に投与することを含む方法を提供する。B C M A 結合分子及び γ セクレターゼ調節剤の組合せで治療され得る例示的な B 細胞の病態又は障害としては、多発性骨髄腫、ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症、慢性リンパ性白血病、B 細胞非ホジキンリンパ腫、形質細胞腫、ホジキンリンパ腫、濾胞性リンパ腫、小型非切れ込み核細胞型リンパ腫、風土性バーキットリンパ腫、散発性バーキットリンパ腫、辺縁帯リンパ腫、節外性粘膜関連リンパ系組織リンパ腫、節性単球性 B 細胞リンパ腫、脾リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、大細胞型リンパ腫、びまん性混合細胞型リンパ腫、免疫芽球性リンパ腫、原発性縦隔 B 細胞リンパ腫、肺 B 細胞血管中心性リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、悪性度不明の B 細胞増殖、リンパ腫様肉芽腫症、移植後リンパ増殖性疾患、免疫調節障害、関節リウマチ、重症筋無力症、特発性血小板減少性紫斑病、抗リン脂質抗体症候群、シャーガス病、グレーブス病、ウェゲナー肉芽腫症、結節性多発動脈炎、シェーグレン症候群、尋常性天疱瘡、強皮症、多発性硬化症、抗リン脂質抗体症候群、A N C A 関連脈管炎、グッドパスチャー症候群、川崎病、自己免疫性溶血性貧血、急速進行性糸球体腎炎、重鎖病、原発性若しくは免疫細胞関連アミロイド症及び意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症が挙げられる。

10

20

【0198】

ある実施形態において、 γ セクレターゼ調節剤は、国際公開第 2017/019496 号パンフレットに記載される γ セクレターゼ調節剤である。ある実施形態において、 γ セクレターゼ調節剤は、 γ -セクレターゼ阻害剤 I (G S I I) Z - L e u - L e u - ノロイシン； γ -セクレターゼ阻害剤 I I (G S I I I)； γ -セクレターゼ阻害剤 I I I (G S I I I I)、N - ベンジルオキシカルボニル - L e u - ノイシナル、N - (2 - ナフトイル) - V a l - フェニルアラニナル； γ -セクレターゼ阻害剤 I V (G S I I V)； γ -セクレターゼ阻害剤 V (G S I V)、N - ベンジルオキシカルボニル - L e u - フェニルアラニナル； γ -セクレターゼ阻害剤 V I (G S I V I)、1 - (S) - e n d o - N - (1, 3, 3) - トリメチルビスクロ [2. 2. 1] ヘプター 2 - イル) - 4 - フルオロフェニルスルホンアミド； γ -セクレターゼ阻害剤 V I I (G S I V I I)、メンチルオキシカルボニル - L L - C H O； γ -セクレターゼ阻害剤 I X (G S I I X)、(D A P T)、N - [N - (3, 5 - ジフルオロフェナセチル - L - アラニル)] - S - フェニルグリシン t - ブチルエステル； γ -セクレターゼ阻害剤 X (G S I X)、{1 S - ベンジル - 4 R - [1 - (1 S - カルバモイル - 2 - フェネチルカルバモイル) - 1 S - 3 - メチルブチルカルバモイル] - 2 R - ヒドロキシ - 5 - フェニルペンチル} カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル； γ -セクレターゼ阻害剤 X I (G S I X I)、7 - アミノ - 4 - クロロ - 3 - メトキシイソクマリン； γ -セクレターゼ阻害剤 X I I (G S I X I I)、Z - I l e - L e u - C H O； γ -セクレターゼ阻害剤 X I I I (G S I X I I I)、Z - T y r - I l e - L e u - C H O； γ -セクレターゼ阻害剤 X I V (G S I X I V)、Z - C y s (t - B u) - I l e - L e u - C H O； γ -セクレターゼ阻害剤 X V I (G S I X V I)、N - [N - 3, 5 - ジフルオロフェナセチル] - L - アラニル - S - フェニルグリシン M エチルエステル； γ -セクレターゼ阻害剤 X V I I (G S I X V I I)； γ -セクレターゼ阻害剤 X I X (G S I X I X)、ベンゾ [e] [l, 4] ジアゼピン - 3 - イル) - ブチルアミド； γ -セクレターゼ阻害剤 X X (G S I X X)、(S, S) - 2 - [2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) アセチルアミノ] - N - (5 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [b, d] アゼピン - 7 - イル) プロピオンアミド； γ -セクレターゼ阻害剤 X X I (G S I X X I)、(S, S) - 2 - [2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - アセチルアミノ] - N - (1 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 2 -, 3 - ジヒドロ - l

30

40

50

H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-3-イル)-プロピオンアミド; γ40セクレターゼ阻害剤I、N-トランス-3,5-ジメトキシシンナモイル-Ile-ロイシナール; γ40セクレターゼ阻害剤II、N-tert-ブチルオキシカルボニル-Gly-Val-バリナール(Valinal); イソバレリル-VV-Sta-A-Sta-OCH₃; MK-0752(Merck); MRK-003(Merck); セマガセスタット/LY450139(Eli Lilly); RO4929097; PF-03084014; BMS-708163; MPC-7869(γ-セクレターゼ調節剤)、YO-01027(ジベンザゼピン); LY411575(Eli Lilly and Co.); L-685458(Sigma-Aldrich); BMS-289948(4-クロロ-N-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-((1R)-{4-フルオロ-2-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]フェニル}エチル)ベンゼンスルホンアミド塩酸塩); 又はBMS-299897(4-[2-((1R)-1-[[4-クロロフェニル]スルホニル]-2,5-ジフルオロアニリノ}エチル)-5-フルオロフェニルブタン酸)(Bristol Myers Squibb)である。
【0199】

10

20

30

9. 治療適応症

本開示のBCMA結合分子は、BCMA発現に関連する任意の疾患の治療に使用され得る。一態様において、本開示は、対象における癌を治療する方法を提供する。本方法は、癌が対象において治療されるように、BCMA結合分子を対象に投与することを含む。BCMA標的化薬剤によって治療可能な癌の例は、多発性骨髄腫(MMとしても知られている)などの、BCMAの発現に関連する癌である(Claudio et al., 2002, Blood. 100(6): 2175-86; 及びNovak et al., 2004, Blood. 103(2): 689-94を参照)。形質細胞性骨髄腫又はカール病としても知られている多発性骨髄腫は、骨髄における異常な又は悪性の形質B細胞の蓄積によって特徴付けられる癌である。癌細胞は、隣接する骨に浸潤し、骨格構造を破壊し、骨痛及び骨折をもたらすことが多い。骨髄腫の大部分の症例は、悪性形質細胞のクローン増殖により過剰に産生される、異常な免疫グロブリンであるパラプロテイン(Mタンパク質又は骨髄腫タンパク質としても知られている)の産生も特徴とする。30g/Lを超える血清パラプロテインレベルは、The International Myeloma Working Group(IMWG)の診断基準(Kyle et al., 2009, Leukemia. 23: 3-9を参照)に従って、多発性骨髄腫の診断に用いられる。多発性骨髄腫の他の症状又は兆候としては、腎機能の低下若しくは腎不全、骨病変、貧血、高カルシウム血症、及び神経症状が挙げられる。

【0200】

10. 患者集団

BCMA結合分子は、それを必要とする対象を治療するのに使用され得る。対象は、癌、例えば、多発性骨髄腫などの血液癌と診断され得る。ある実施形態において、対象は、1つ以上の治療剤で以前に治療されたことがあり得る。ある実施形態において、治療は、失敗した可能性がある。

【0201】

ある実施形態において、対象は、自身の疾患の1つ以上の過去の治療を以前に受けている。ある実施形態において、対象は、自身の疾患の1つの過去の治療を以前に受けている。ある実施形態において、対象は、自身の疾患の1つの過去の治療を以前に受けている。ある実施形態において、対象は、自身の疾患の1つの過去の治療を以前に受けている。ある実施形態において、対象は、自身の疾患の1つの過去の治療を以前に受けている。

【0202】

ある実施形態において、対象は、IMiD、プロテアソーム阻害剤、抗CD38抗体、又はそれらの任意の組み合わせを以前に投与された。ある実施形態において、対象は、IMiDを以前に投与された。ある実施形態において、対象は、プロテアソーム阻害剤を以前に投与された。ある実施形態において、対象は、抗CD38抗体を以前に投与された。

40

50

【0203】

10.1. 適格基準

BCMA 結合分子で治療され得る対象は、BCMA 結合分子で治療される前にインフォームド Consent 用紙に署名した対象を含み得る。

【0204】

BCMA 結合分子で治療され得る対象は、18 歳以上の男性又は女性対象である対象を含み得る。

【0205】

BCMA 結合分子で治療され得る対象は、2 (2) 以下の Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) パフォーマンスステータスを有する対象を含み得る。ECOG パフォーマンスステータスは、BCMA 結合分子で治療される前の任意の時点で決定され得る。

【0206】

BCMA 結合分子で治療され得る対象は、癌の確定診断を受けた対象を含み得る。例えば、BCMA 結合分子で治療され得る対象は、多発性骨髄腫の確定診断を受けた対象であり得る。対象はまた、2 つ以上の標準治療 (SOC) レジメンを受けたことがあり得る。SOC レジメンは、IMiD (例えばレナリドミド又はポマリドミド)、プロテアソーム阻害剤 (例えばボルテゾミブ、カーフィルゾミブ)、及び／又は抗 CD38 剤 (例えばダラツマブを含み得る。対象はまた、各レジメンに対して再発性及び／又は難治性、又は不耐性であり得る。対象はまた、過去の治療を受けた後でさえ、疾患進行 (IMWG 基準) の文書証拠を有し得る。対象はまた、過去の自家骨髄移植、BCMA CAR-T 又は BCMA-ADC を以前に受けたことがあり得る。

【0207】

BCMA 結合分子で治療され得る対象は、1.0 g/dL 以上の血清 M タンパク質レベルによって定義される測定可能な疾患を有する対象を含み得る。BCMA 結合分子で治療され得る対象は、200 mg/24 時間以上の尿 M タンパク質レベルによって定義される測定可能な疾患を有する対象を含み得る。BCMA 結合分子で治療され得る対象は、関連 FLC の 100 mg/L 超の血清遊離軽鎖 (sFLC) によって定義される測定可能な疾患を有する対象を含み得る。

【0208】

BCMA 結合分子で治療され得る対象は、連続骨髄吸引及び／又は生検を受ける意思がある対象を含み得る。連続骨髄吸引及び／又は生検は、BCMA 結合分子による治療前の任意の時点で行われ得る。連続骨髄吸引及び／又は生検は、BCMA 結合分子による治療後の任意の時点で行われ得る。連続骨髄吸引及び／又は生検は、疾患状態及びバイオマーカー／薬力学の評価のために行われ得る。

【0209】

10.2. 除外基準

ある実施形態において、BCMA 結合分子で治療され得る対象は、このセクション 10.2 に開示される以下の除外基準のうちの 1 つ以上を有してはならないか又は有していたことがあってはならない。例えば、ある実施形態において、対象が、このセクション 10.2 に開示される以下の除外基準のいずれか 1 つを有するか又は有していた場合、対象は、BCMA 結合分子で治療されるべきではない。別の例として、BCMA 結合分子で治療され得る対象は、このセクション 10.2 に開示される以下の除外基準のうちの 2 つ以上を有してはならないか又は有していたことがあってはならない。別の例として、BCMA 結合分子で治療され得る対象は、このセクション 10.2 に開示される以下の除外基準のうちの 3 つ以上を有してはならないか又は有していたことがあってはならない。別の例として、BCMA 結合分子で治療され得る対象は、このセクション 10.2 に開示される以下の除外基準のうちの 4 つ以上を有してはならないか又は有していたことがあってはならない。別の例として、BCMA 結合分子で治療され得る対象は、このセクション 10.2 に開示される以下の除外基準のうちの 5 つ以上を有してはならないか又は有していたこと

があってはならない。

【0210】

B C M A 結合分子で治療され得る対象は、以前の放射線療法を受けていないであろう対象を含み得る。他の実施形態において、対象は、以前の放射線療法を受けたことがあり得る。ある実施形態において、放射線療法は、治療の開始の1か月以内に行われなかった。ある実施形態において、放射線療法は、治療の開始の3週間以内に行われなかった。ある実施形態において、放射線療法は、治療の開始の2週間以内に行われなかった。ある実施形態において、放射線療法は、治療の開始の1週間以内に行われなかった。

【0211】

例えば放射線療法が局所的であった場合、以前の放射線療法の若干の例外があり得る。例えば、局所的放射線療法は、溶解性骨病変などの骨病変に対して行われていてもよい。或いは、ある場合には、局所的放射線療法は、形質細胞腫に対して行われていてもよい。これらの状況下で、対象は、B C M A 結合分子による治療に適格であり得る。

10

【0212】

B C M A 結合分子で治療され得る対象は、最近の大手術を受けていないであろう対象を含み得る。ある実施形態において、最近の大手術は、治療の開始の6か月以内に行われなかった。ある実施形態において、最近の大手術は、治療の開始の5か月以内に行われなかった。ある実施形態において、最近の大手術は、治療の開始の4か月以内に行われなかった。ある実施形態において、最近の大手術は、治療の開始の3か月以内に行われなかった。ある実施形態において、最近の大手術は、治療の開始の2か月以内に行われなかった。ある実施形態において、最近の大手術は、治療の開始の1か月以内に行われなかった。ある実施形態において、最近の大手術は、治療の開始の3週間以内に行われなかった。ある実施形態において、最近の大手術は、治療の開始の2週間以内に行われなかった。ある実施形態において、最近の大手術は、治療の開始の1週間以内に行われなかった。

20

【0213】

B C M A 結合分子で治療され得る対象は、ステロイド治療を使用していないであろう対象を含み得る。ある実施形態において、ステロイドは、プレドニゾン、デキサメタゾン、コルチゾール、それらの同等物、又はヒト使用のための任意の他のコルチコステロイドであり得る。ある実施形態において、ステロイド治療は、長期ステロイド治療であるべきではない。例えば、プレドニゾン又は同等物の10mg以上の1日の使用が、長期ステロイド治療と見なされ得る。

30

【0214】

ステロイドが、局所、吸入、鼻腔内、又は眼内である場合、若干の例外があり得る。これらの状況下で、対象は、B C M A 結合分子による治療に適格であり得る。

【0215】

B C M A 結合分子で治療され得る対象は、いずれの免疫抑制療法／薬も使用していないであろう対象を含み得る。ある実施形態において、免疫抑制療法／薬は、B C M A 結合分子による治療の1か月以内に与えられてはならない。ある実施形態において、免疫抑制療法／薬は、B C M A 結合分子による治療の4週間以内に与えられてはならない。ある実施形態において、免疫抑制療法／薬は、B C M A 結合分子による治療の3週間以内に与えられてはならない。ある実施形態において、免疫抑制療法／薬は、B C M A 結合分子による治療の2週間以内に与えられてはならない。ある実施形態において、免疫抑制療法／薬は、B C M A 結合分子による治療の1週間以内に与えられてはならない。ある実施形態において、免疫抑制薬は、全身治療でない。

40

【0216】

ステロイド治療及び／又は免疫抑制療法に関連して、これらの考慮事項は、B C M A 結合分子による治療に関連する何らかの副作用（CRSなど）を防止／改善するための、免疫抑制剤による潜在的な前治療、同時治療、又は後治療とは無関係である。言い換えると、B C M A 結合分子を含む治療計画の一環としての免疫抑制療法の前／その最中／後の人は依然として、B C M A 結合分子による治療に適格であり得る。

50

【0217】

B C M A 結合分子で治療され得る対象は、過去にいずれの B C M A x C D 3 二重特異性抗体療法も使用したことはない対象を含み得る。

【0218】

B C M A 結合分子で治療され得る対象は、B C M A 結合分子を含有するいずれかの成分に対する過敏性反応の病歴を有してはならないか又は有していたことがあってはならない対象を含み得る。例えば、対象は、製剤中のいずれかの賦形剤に対する過敏性反応を有してはならないか又は有していたことがあってはならない。ある実施形態において、対象は、他のモノクローナル抗体に対する過敏性反応を有してはならないか又は有していたことがあってはならない。ある実施形態において、過敏性反応は、重篤な過敏性反応である。

10

【0219】

B C M A 結合分子で治療され得る対象は、何らかの以前に治療された B C M A 標的化薬剤による毒性を受けていないであろう対象を含み得る。

【0220】

B C M A 結合分子で治療され得る対象は、B C M A 結合分子で治療されている疾患を除いて、何らかの悪性疾患を有さない対象を含み得る。言い換えると、対象は、2つ以上の悪性疾患を有さない対象を含み得、そのうちの1つは、B C M A 結合分子によって治療されていない。

【0221】

悪性疾患が以前に治療され、悪性腫瘍の完全奏効／寛解が観察された場合、若干の例外があり得る。言い換えると、悪性腫瘍の過去の治療が治癒性であった場合である。ある実施形態において、悪性腫瘍は、過去5年以内に再発していない。ある実施形態において、悪性腫瘍は、過去4年以内に再発していない。ある実施形態において、悪性腫瘍は、過去3年以内に再発していない。ある実施形態において、悪性腫瘍は、過去2年以内に再発していない。ある実施形態において、悪性腫瘍は、過去1年以内に再発していない。ある実施形態において、悪性腫瘍は、過去6か月以内に再発していない。他の例外は、完全に切除された基底細胞及び扁平上皮細胞皮膚癌を有していた対象を含む。さらなる例外は、任意のタイプのインサイチュで完全に切除された癌腫を含み得る。これらの状況下で、対象は、B C M A 結合分子による治療を受けることができる。

20

【0222】

B C M A 結合分子で治療され得る対象は、活動性自己免疫疾患を有さない対象を含み得る。B C M A 結合分子で治療され得る対象は、自己免疫疾患を有することが判明していない対象を含み得る。B C M A 結合分子で治療され得る対象は、自己免疫疾患を有することが疑われていない対象を含み得る。

30

【0223】

自己免疫疾患の若干の例外が、白斑、甲状腺機能低下症、又は乾癬を有する対象についてあり得る。対象が、甲状腺機能低下症を有する場合、対象は、残存甲状腺機能低下症を有し得る。ある実施形態において、対象が、残存甲状腺機能低下症を有する場合、B C M A 結合分子で治療され得る対象は、ホルモン補充のみを必要とする。対象が、乾癬を有する場合、B C M A 結合分子で治療され得る対象は、全身治療を必要としない。ある実施形態において、対象が、乾癬を有する場合、病態は、再発することが予測されない。これらの状況下で、対象は、B C M A 結合分子による治療を受けることができる。

40

【0224】

B C M A 結合分子で治療され得る対象は、併用禁止薬で治療されていない対象を含み得る。ある実施形態において、対象は、治療の開始前の少なくとも3か月、中断することができない併用禁止薬で治療されていない。ある実施形態において、対象は、治療の開始前の少なくとも2か月、中断することができない併用禁止薬で治療されていない。ある実施形態において、対象は、治療の開始前の少なくとも1か月、中断することができない併用禁止薬で治療されていない。ある実施形態において、対象は、治療の開始前の少なくとも4週間、中断することができない併用禁止薬で治療されていない。ある実施形態において

50

、対象は、治療の開始前の少なくとも3週間、中断することができない併用禁止薬で治療されていない。ある実施形態において、対象は、治療の開始前の少なくとも2週間、中断することができない併用禁止薬で治療されていない。ある実施形態において、対象は、治療の開始前の少なくとも1週間、中断することができない併用禁止薬で治療されていない。ある実施形態において、対象は、治療の開始前の少なくとも6日、中断することができない併用禁止薬で治療されていない。ある実施形態において、対象は、治療の開始前の少なくとも5日、中断することができない併用禁止薬で治療されていない。ある実施形態において、対象は、治療の開始前の少なくとも4日、中断することができない併用禁止薬で治療されていない。ある実施形態において、対象は、治療の開始前の少なくとも3日、中断することができない併用禁止薬で治療されていない。ある実施形態において、対象は、治療の開始前の少なくとも2日、中断することができない併用禁止薬で治療されていない。ある実施形態において、対象は、治療の開始前の少なくとも1日、中断することができない併用禁止薬で治療されていない。

10

【0225】

BCMA結合分子で治療され得る対象は、グレード2以上の神経障害を有さない対象を含み得る。

【0226】

BCMA結合分子で治療され得る対象は、何らかの過去の治療からのグレード1以上の残留毒性作用を有さない対象を含み得る。

【0227】

BCMA結合分子で治療され得る対象は、形質細胞白血病、及び多発性骨髄腫以外の他の形質細胞様細胞障害を有さない対象を含み得る。

20

【0228】

BCMA結合分子で治療され得る対象は、増殖因子支持薬なしで $1,000/mm^3$ 超の絶対好中球数(ANC)の臨床検査結果を有さない対象を含み得る。このANC数は、治療の開始の1か月前に測定され得る。ある実施形態において、ANC数は、治療の開始の4週間前に測定され得る。ある実施形態において、ANC数は、治療の開始の3週間前に測定され得る。ある実施形態において、ANC数は、治療の開始の2週間前に測定され得る。ある実施形態において、ANC数は、治療の開始の1週間前に測定され得る。ある実施形態において、ANC数は、治療の開始の6日前に測定され得る。ある実施形態において、ANC数は、治療の開始の5日前に測定され得る。ある実施形態において、ANC数は、治療の開始の4日前に測定され得る。ある実施形態において、ANC数は、治療の開始の3日前に測定され得る。ある実施形態において、ANC数は、治療の開始の2日前に測定され得る。ある実施形態において、ANC数は、治療の開始の1日前に測定され得る。

30

【0229】

BCMA結合分子で治療され得る対象は、輸血支援なしで $75,000/mm^3$ 未満の血小板数の臨床検査結果を有さない対象を含み得る。この血小板数は、治療の開始の1か月前に測定され得る。ある実施形態において、血小板数は、治療の開始の4週間前に測定され得る。ある実施形態において、血小板数は、治療の開始の3週間前に測定され得る。ある実施形態において、血小板数は、治療の開始の2週間前に測定され得る。ある実施形態において、血小板数は、治療の開始の1週間前に測定され得る。ある実施形態において、血小板数は、治療の開始の6日前に測定され得る。ある実施形態において、血小板数は、治療の開始の5日前に測定され得る。ある実施形態において、血小板数は、治療の開始の4日前に測定され得る。ある実施形態において、血小板数は、治療の開始の3日前に測定され得る。ある実施形態において、血小板数は、治療の開始の2日前に測定され得る。ある実施形態において、血小板数は、治療の開始の1日前に測定され得る。

40

【0230】

BCMA結合分子で治療され得る対象は、正常範囲の上限(ULN)の1.5倍超のビリルビンレベルの臨床検査結果を有さない対象を含み得る。ある実施形態において、ビリ

50

ルビンレベルは、ULNの1.1倍超であり得る。ある実施形態において、ビリルビンレベルは、ULNの1.2倍超であり得る。ある実施形態において、ビリルビンレベルは、ULNの1.3倍超であり得る。ある実施形態において、ビリルビンレベルは、ULNの1.4倍超であり得る。ある実施形態において、ビリルビンレベルは、ULNの1.6倍超であり得る。ある実施形態において、ビリルビンレベルは、ULNの1.7倍超であり得る。ある実施形態において、ビリルビンレベルは、ULNの1.8倍超であり得る。ある実施形態において、ビリルビンレベルは、ULNの1.9倍超であり得る。ある実施形態において、ビリルビンレベルは、ULNの2.0倍超であり得る。

【0231】

BCMA結合分子で治療され得る対象は、正常範囲の上限（ULN）の3倍超のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）レベルの臨床検査結果を有さない対象を含み得る。ある実施形態において、ASTレベルは、ULNの1.5倍超であり得る。ある実施形態において、ASTレベルは、ULNの2.0倍超であり得る。ある実施形態において、ASTレベルは、ULNの2.5倍超であり得る。ある実施形態において、ASTレベルは、ULNの3.5倍超であり得る。ある実施形態において、ASTレベルは、ULNの4.0倍超であり得る。ある実施形態において、ASTレベルは、ULNの4.5倍超であり得る。ある実施形態において、ASTレベルは、ULNの5.0倍超であり得る。

10

【0232】

BCMA結合分子で治療され得る対象は、正常範囲の上限（ULN）の3倍超のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）レベルの臨床検査結果を有さない対象を含み得る。ある実施形態において、ALTレベルは、ULNの1.5倍超であり得る。ある実施形態において、ALTレベルは、ULNの2.0倍超であり得る。ある実施形態において、ALTレベルは、ULNの2.5倍超であり得る。ある実施形態において、ALTレベルは、ULNの3.5倍超であり得る。ある実施形態において、ALTレベルは、ULNの4.0倍超であり得る。ある実施形態において、ALTレベルは、ULNの4.5倍超であり得る。ある実施形態において、ALTレベルは、ULNの5.0倍超であり得る。

20

【0233】

BCMA結合分子で治療され得る対象は、30ml／分未満の計算クレアチンクリアランスの臨床検査結果を有さない対象を含み得る。ある実施形態において、10ml／分未満の計算クレアチンクリアランス。ある実施形態において、20ml／分未満の計算クレアチンクリアランス。ある実施形態において、40ml／分未満の計算クレアチンクリアランス。ある実施形態において、50ml／分未満の計算クレアチンクリアランス。計算クレアチンクリアランスは、任意の公知の方法によって測定され得る。例えば、コッククロフト・ゴールト式が、クレアチンクリアランスを計算するのに使用され得る。

30

【0234】

BCMA結合分子で治療され得る対象は、心機能障害を有さない対象を含み得る。BCMA結合分子で治療され得る対象は、臨床的に重大な心疾患を有さない。例えば、対象は、治療を必要とする鬱血性心不全（例えば、NYHAグレード ≥ 2 ）などの臨床的に重大な及び／又は制御されない心疾患、制御されない高血圧症又は臨床的に重大な不整脈を有さない。ある実施形態において、対象は、QTcF > 470 msecのスクリーニング時ECG又は先天性QT延長症候群を有さない。ある実施形態において、対象は、治療前の3か月未満、急性心筋梗塞又は不安定狭心症を有さない。

40

【0235】

BCMA結合分子で治療され得る対象は、活動性感染症を有さない対象を含み得る。ある実施形態において、対象は、全身治療を必要とする活動性感染症を有さない。ある実施形態において、対象は、治療前の1か月以内に何らかの重度の感染症を有さない。ある実施形態において、対象は、治療前の4週間以内に何らかの重度の感染症を有さない。ある実施形態において、対象は、治療前の3週間以内に何らかの重度の感染症を有さない。あ

50

る実施形態において、対象は、治療前の2週間以内に何らかの重度の感染症を有さない。
ある実施形態において、対象は、治療前の1週間以内に何らかの重度の感染症を有さない。

【0236】

BCMA結合分子で治療され得る対象は、POEMS症候群（多発ニューロパシー、臓器肥大症、内分泌障害、モノクローナルタンパク質、皮膚の変化を伴う形質細胞悪液質）を有さない対象を含み得る。

【0237】

BCMA結合分子で治療され得る対象は、何らかの以前の同種SCTを有さない対象を含み得る。

【0238】

BCMA結合分子で治療され得る対象は、ヒト免疫不全ウイルス（HIV感染）を有さない対象を含み得る。

【0239】

BCMA結合分子で治療され得る対象は、活動性B型肝炎（HBV）又はC型肝炎（HCV）感染を有さない対象を含み得る。疾患が抗ウイルス療法下で制御される場合、HBV/HCV要件に対する若干の例外があり得る。ある場合には、例えば、HBV又はHCVが臨床的に示される場合、又は患者がHBV又はHCV感染の病歴を有する場合、HBV/HCVは試験される。

【0240】

BCMA結合分子で治療され得る対象は、治療期間中に感染症に対する何らかの生ワクチンを使用しない対象を含み得る。ある実施形態において、対象は、治療開始の2週間以内に何らかの生ワクチンを使用しない。ある実施形態において、対象は、治療開始の3週間以内に何らかの生ワクチンを使用しない。ある実施形態において、対象は、治療開始の4週間以内に何らかの生ワクチンを使用しない。ある実施形態において、対象は、治療開始の1か月以内に何らかの生ワクチンを使用しない。ある実施形態において、対象は、治療開始の2か月以内に何らかの生ワクチンを使用しない。ある実施形態において、対象は、治療開始の3か月以内に何らかの生ワクチンを使用しない。

【0241】

BCMA結合分子で治療され得る対象は、治療前に細胞毒性若しくは小分子標的化抗腫瘍薬又は何らかの実験的治療で治療されていない対象を含み得る。ある実施形態において、対象は、BCMA結合分子による治療を開始する前の1か月以内に細胞毒性若しくは小分子標的化抗腫瘍薬又は何らかの実験的治療で治療されていない。ある実施形態において、対象は、BCMA結合分子による治療を開始する前の4週間以内に細胞毒性若しくは小分子標的化抗腫瘍薬又は何らかの実験的治療で治療されていない。ある実施形態において、対象は、BCMA結合分子による治療を開始する前の3週間以内に細胞毒性若しくは小分子標的化抗腫瘍薬又は何らかの実験的治療で治療されていない。ある実施形態において、対象は、BCMA結合分子による治療を開始する前の2週間以内に細胞毒性若しくは小分子標的化抗腫瘍薬又は何らかの実験的治療で治療されていない。ある実施形態において、対象は、BCMA結合分子による治療を開始する前の1週間以内に細胞毒性若しくは小分子標的化抗腫瘍薬又は何らかの実験的治療で治療されていない。ある実施形態において、対象は、BCMA結合分子による治療を開始する前の10半減期以内に細胞毒性若しくは小分子標的化抗腫瘍薬又は何らかの実験的治療で治療されていない。ある実施形態において、対象は、BCMA結合分子による治療を開始する前の7半減期以内に細胞毒性若しくは小分子標的化抗腫瘍薬又は何らかの実験的治療で治療されていない。ある実施形態において、対象は、BCMA結合分子による治療を開始する前の5半減期以内に細胞毒性若しくは小分子標的化抗腫瘍薬又は何らかの実験的治療で治療されていない。ある実施形態において、対象は、BCMA結合分子による治療を開始する前の4半減期以内に細胞毒性若しくは小分子標的化抗腫瘍薬又は何らかの実験的治療で治療されていない。ある実施形態において、対象は、BCMA結合分子による治療を開始する前の3半減期以内に細胞毒

10

20

30

40

50

性若しくは小分子標的化抗腫瘍薬又は何らかの実験的治療で治療されていない。ある実施形態において、対象は、BCMA結合分子による治療を開始する前の2半減期以内に細胞毒性若しくは小分子標的化抗腫瘍薬又は何らかの実験的治療で治療されていない。

【0242】

BCMA結合分子で治療され得る対象は、治療の開始前の2週間以下、造血コロニー刺激増殖因子（例えばG-CSF、M-CSF）、トロンボポエチン模倣薬又は赤血球生成刺激剤の開始を有していなかった対象を含み得る。ある場合には、開始は、治療の開始前の1か月未満、起こらなかった。ある場合には、開始は、治療の開始前の4週間未満、起こらなかった。ある場合には、開始は、治療の開始前の3週間未満、起こらなかった。ある場合には、開始は、治療の開始前の1週間未満、起こらなかった。

10

【0243】

対象が、BCMA結合分子の治療前の2週間超、トロンボポエチン模倣薬を投与され、対象が投与を継続している場合、対象は、BCMA結合分子を投与され得る。

【0244】

BCMA結合分子で治療され得る対象は、GM-CSFを投与されてない対象を含み得る。

【0245】

BCMA結合分子で治療され得る対象は、感染症予防のために与えられる静脈内IG注入を受けていない対象を含み得る。ある実施形態において、IG注入は、BCMA結合分子による治療の開始の3か月前に終了されているべきである。ある実施形態において、IG注入は、BCMA結合分子による治療の開始の2か月前に終了されているべきである。ある実施形態において、IG注入は、BCMA結合分子による治療の開始の1か月前に終了されているべきである。ある実施形態において、IG注入は、BCMA結合分子による治療の開始の4週間前に終了されているべきである。ある実施形態において、IG注入は、BCMA結合分子による治療の開始の3週間前に終了されているべきである。ある実施形態において、IG注入は、BCMA結合分子による治療の開始の4週間前に終了されているべきである。ある実施形態において、IG注入は、BCMA結合分子による治療の開始の1週間前に終了されているべきである。

20

【0246】

BCMA結合分子で治療され得る対象は、治療の開始前の2週間以内に、症候性CNS転移、又は局所CNS指向性治療を必要とするCNS転移（放射線療法若しくは手術など）の悪性度又は存在による活発な中枢神経系（CNS）関与、又はコルチコステロイドの増加する用量を有する対象を含み得る。ある実施形態において、CNS問題は、治療の開始の3か月前に起こっているべきではない。ある実施形態において、CNS問題は、治療の開始の2か月前に起こっているべきではない。ある実施形態において、CNS問題は、治療の開始の1か月前に起こっているべきではない。ある実施形態において、CNS問題は、治療の開始の4週間前に起こっているべきではない。ある実施形態において、CNS問題は、治療の開始の3週間前に起こっているべきではない。ある実施形態において、CNS問題は、治療の開始の1週間前に起こっているべきではない。

30

【0247】

BCMA結合分子で治療され得る対象は、BCMA結合分子による治療を妨げる可能性が高い何らかの重篤な内科的疾患若しくは精神疾患を有する対象を含み得る。

40

【0248】

BCMA結合分子で治療され得る対象は、妊娠中又は授乳中（nursing）（授乳中（lactating））でない対象を含み得る。妊娠は、陽性hCG臨床検査によって確認される、受胎後の妊娠期間終了までの女性の状態として定義され得る。

【0249】

BCMA結合分子で治療され得る対象は、ある実施形態において、1つの非常に効果的な方法を含む効果的な避妊方法（例えば、2つ）を、試験薬の投与中及び試験薬の最後の投与後の6か月間、使用していない限り、妊娠の可能性のある女性でない。妊娠の可能性

50

のある女性は、妊娠することが生理学的に可能な全ての女性として定義され得る。女性は、適切な臨床プロファイルと共に12か月の自然な（自発的な）無月経を有していたか（すなわち年齢相応、血管運動症状の病歴）、又は少なくとも6週間前に両側卵巢摘出術（子宮摘出を伴うか若しくは伴わない）、子宮全摘出、又は卵管結紮を受けた場合、閉経後及び妊娠可能でないと見なされる。卵巢摘出単独の場合、女性の生殖状態がホルモンレベル追跡評価によって確認された場合のみ、女性は、妊娠可能でないと見なされる。

【0250】

非常に効果的な避妊方法としては、限定はされないが、全面的な禁欲、女性の不妊手術、男性の不妊手術、及び経口式、注射式若しくは植込み式のホルモン避妊法の使用又は子宮内器具（IUD）若しくは子宮内システム（IUS）の設置、及び同等の有効性（失敗率<1%）を有する他の形態のホルモン避妊（例えば、ホルモン膣リング又は経皮ホルモン避妊）が挙げられる。他の効果的な避妊方法としては、殺精子剤（例えば、発泡剤、ゲル、フィルム、クリーム、又は膣坐剤）と共にコンドーム又は閉塞キャップ（ペッサリー若しくは子宮頸部／円蓋キャップ）などの避妊のバリエーション法が挙げられる。

10

【0251】

禁欲に関連して、周期的な禁欲（例えば、カレンダー法、排卵法、症状体温法、排卵後法）及び膣外射精は、許容可能な避妊法ではない。

【0252】

女性の不妊手術に関連して、例としては、限定はされないが、試験治療を受ける少なくとも6週間前の両側卵巢摘出術（子宮摘出を伴うか若しくは伴わない）、子宮全摘出、又は卵管結紮が挙げられる。卵巢摘出単独の場合、女性の生殖状態がホルモンレベル追跡評価によって確認された場合のみ。

20

【0253】

男性の不妊手術に関して、これは、スクリーニングの少なくとも6か月前に行われていなければならない。女性の対象について、精管切除された男性パートナーが、その対象の唯一のパートナーであるべきである。

【0254】

経口避妊の使用の場合、ある実施形態において、女性は、BCMA結合分子による治療の開始前の最小3か月間、同じピルを継続して服用していなければならない。

【実施例】

30

【0255】

11. 実施例

11.1. 実施例1：BSBM3の同定

BCMAは、形質細胞並びに他のB細胞悪性腫瘍、特に多発性骨髄腫において発現される細胞表面受容体である。有効な医薬品開発のために、非臨床的な薬物動態及び毒性研究のために、ヒト抗原並びにモデル非ヒト霊長類種（カニクイザルなど）における対応する抗原の両方と交差反応性である抗体を有することは非常に望ましい。

【0256】

ヒト及びカニクイザルBCMAの両方と交差反応性である抗体を同定するために、ヒト抗体フラグメントを含むナイーブファージライブラリーを、組み換えヒト及びカニクイザルBCMA抗原に対して4回のパニングに供した。約400の単一ファージコロニーを、第4回のパニングから取り、9つの固有のクローンを、ファージELISAのためのファージとして増幅及びレスキューするために選択した。クローンを、ヒト及びカニクイザルBCMAに対するそれらの親和性について分析した。

40

【0257】

クローンの1つを、酵素表面scFvの形態で親和性成熟に供した。複数回のスクリーニングの後、親和性成熟抗BCMAプールを、ヘテロ二量体二重特異性抗体形式（図1）にクローニングし、HEK 293細胞において発現させ、Jurkat NFATルシフェラーゼ（JNL）レポーターアッセイを用いて、標的依存的な方法で、腫瘍細胞上でBCMAに結合する能力及びT細胞を活性化する能力について試験した。

50

【 0 2 5 8 】

これらのアッセイから、本明細書において B S B M 3 と呼ばれる二重特異性結合分子を同定した。B S B M 3 の配列は、以下の表 1 に示される。

【 0 2 5 9 】

【表 1】

表1 BSBM3配列		
説明	配列番号	配列
HC BCMA アーム	1	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTVSSYG MHWWRQAPGKGLEWWAVISYTGSNKYYADSVKG RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSG YALHDDYYGLDVWGQGT LVT VSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSDTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVK HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCD VSGFYPSDIAVEWESD GQPENNYKTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWEQGDV FSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
DNA HC	4	CAAGTGCAGCTCGTGGAGTCTGGAGGGGGAGT CGTGCAGCCTGGACGCTCCCTGAGACTGTCCT GTGCGGCTTCGGGATTCACTGTGTCCAGCTAC GGCATGCATTGGGTCCGCCAAGCACCGGGAAA AGGCCTGGAGTGGGTGGCCGTGATCTCCTACA CCGGCTCAAACAAGTACTACGCCGACAGCGTG AAGGGCCGGTTCACCATTTC AAGGGACA ACTCC AAGAATACCCTGTATCTGCAAATGAACTCGCTG CGGGCAGAGGACACCGCCGTG TACTACTGCGG TGGCTCCGGTTACGCCCTGCACGATGACTACTA CGGGCTCGATGTCTGGGGACAGGGGACGCTCG TGA CTGTGTCCTCGGCTAGCACCAAGGGCCCG TCAGTGTTTCCTCTGGCCCCAAGCTCCAAGTCC ACCTCCGGTGGTACAGCCGCGTTGGGATGCTT GGTCAAGGACTACTTTCCGGAACCCGTGACCGT GTCCTGGA ACTCCGGCGCCCTGACTAGCGGAG

【 0 2 6 0 】

10

20

30

40

50

【表 2】

表1 BSBM3配列		
説明	配列番号	配列
		TGCACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGTCTAGCG GGCTGTATTCCCTCTCGTCCGTGGTCACCGTGC CGTCCTCATCCCTGGGAACCCAGACCTACATTT GCAACGTGAACCACAAGCCGTCAGACACCAAG GTGGACAAGAAGGTGGAGCCGAAGTCCTGCGA CAAGACCCATACTTGTCTCCTTGCCCCGCTCC ACCTGTGGCGGGACCTTCCGTGTTCTTTTCCC GCCGAAGCCGAAGGACACTCTGATGATCTCGC GGACTCCCGAAGTCACTTGCCTGGTGGTGAC GTCAAACACGAAGATCCCGAGGTCAAGTTCAAT TGGTACGTGGACGGGGTGAAGTCCACAACGC CAAGACTAAGCCGCGCGAGGAAGAGTACAATT CCACTTACCGGGTCTGTCTCGGTGCTGACTGTG CTGCATCAGGACTGGCTGAACGGAAGGAGTA CAAGTGCAAAGTGTGGAACAAGGCCCTGCCTG CACCAATCGAAAAGACCATTAGCAAAGCCAAGG GCCAGCCGAGAGAACCCCAAGTCTACACTCTG CCACCATCCCGCGAAGAAATGACCAAGAACCAA GTGTCGCTGACGTGCGACGTGTCGGGATTCTA CCCGTCCGATATTGCCGTGGAATGGGAGAGCG ACGGCCAACCCGAGAACAACCTACAAGACTACCC CCCCCGTCTTGGATTCCGATGGTTCCTTCTTCC TGTACTCCAAGCTGACCGTGGATAAGTCCCGAT GGGAGCAGGGCGATGTGTTCTCGTGCTCCGTG ATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTATACCCAG AAGTCACTGTCGCTGAGCCCTGGGAAG
LC BCMAアーム	2	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNY VSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRRLRGVSNRFSGS KSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSALYVF GSGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKAT LVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSK QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEG STVEKTVAPTECS
DNA LC	5	CAGTCGGCGCTGACTCAGCCCGCATCCGTGAG CGGTTACCGGGACAGAGCATCACCATTTCCTG CACCGGAACCTCAAGCGACGTGGGCGGCTACA ACTACGTGTCCTGGTATCAGCAGCACCCGGA AAGGCCCCAAAGCTCATGATCTACGACGTGTCC AATAGACTGCGGGGAGTGTCCAACCGGTTCTC GGGAAGCAAATCCGGAACACTGCTTCCCTGA CCATCAGCGGACTCCAGGCCGAAGATGAGGCC GACTACTACTGCTCATCCTACACGTCCTCTTCG GCGCTTTACGTGTTCTGGGTCGGGGACCAAGGT CACCGTCCTGGGCCAACCTAAGGCGGCGCCCT CAGTGACCCTGTTCCCTCCGTCTGTCTGAAGAAC TCCAGGCCAACCAAGGCCACCCTCGTGTGCCTG ATTTCCGACTTCTACCCGGGAGCCGTCACCTGTG

10

20

30

40

【 0 2 6 1 】

【表 3】

表1 BSBM3配列		
説明	配列番号	配列
		GCCTGGAAGGCCGACAGCAGCCCAGTGAAGGC CGGCGTGGAAGTACCACCCCGTCCAAGCAGT CCAACAATAAGTACGCAGCCAGCTCCTACCTGT CCCTGACCCCGAACAATGGAAGTCACACAGAT CCTACTCCTGTCAAGTACCCACGAGGGCAGC ACTGTCGAAAAGACCGTGGCACCAGCTGAGTG CTCG
CD3 アーム	3	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYA MNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSV KGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVR HGNFGDSYVSWFAYWGQGLVTVSSGKPGSGK PGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPLTVSPGGTVTL TCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGT NKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTC PPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQV KLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPV LDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK
DNA CD3	6	GAAGTGCAGCTTGTGGAGTCCGGGGGAGGATT GGTCCAACCCGGTGGCTCGCTGAGGCTGAGTT GCGCCGCTTCGGGGTTTACCTTCAGCACCTAC GCTATGAACTGGGTCAGACAGGCGCCTGAAAA GGGTTTGGAGTGGGTCGGACGCATCCGGTCCA AGGCCAACAACTACGCGACTTACTATGCCGACT CCGTCAAGGGACGGTTCACCATCTCCCGGGAC GACAGCAAGAACACCCTGTACCTCCAAATGAAC TCCCTTCGGGCGGAAGATACCGCCGTGTACTAC TGCGTGAGACACGGCAACTTCGGCGACTCCTA CGTGTCTCGTTTGCCTACTGGGGCCAGGGTA CTCTCGTGACCGTGTCTCAGGAAAGCCAGGCT CGGGGAAGCCTGGCTCCGGAAGCCTGGGAG CGGAAAGCCGGGATCGCAGGCTGTGGTCACCC AGGAACCCTCCCTGACTGTGTCCCCGGGAGGA ACCGTGACACTGACTTGTGGCAGCTCCACCGG AGCCGTGACCACCTCCAACCTACGCCAACTGGG TGCAGCAAAAGCCAGGAAAGTCCCCTAGGGGG CTGATCGGTGGCACGAACAAGCGGGCACCTGG AGTGCCTGCCCGATTCTCGGGTAGCCTGCTGG GGGGAAAAGCCGCCCTGACCATTTCCGGCGCT CAGCCAGAGGACGAAGCCGACTATTACTGCGC ACTCTGGTACTCCAACCACTGGGTGTTCCGGTGG AGGCACCAAGCTGACCGTGTGGAGCCAAAGT CAAGCGACAAAACCTCACACTTGCCCTCCTTGTC CGGCTCCTCCTGTGGCTGGTCCCTCCGTGTTC CTCTCCCGCCGAAGCCGAAGGACACCCTCAT

10

20

30

40

【 0 2 6 2 】

【表 4】

表1 BSBM3配列		
説明	配列番号	配列
		GATTTCCCGGACGCCCCGAAGTCACTTGTGTGGT GGTCGATGTGAAGCATGAGGACCCCGAAGTGA AGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTC CACAAACGCCAAGACCAAGCCGCGCGAAGAACA GTACAACAGCACCTACCGCGTCGTGAGCGTGC TCACCGTGCTCCACCAAGATTGGCTGAACGGAA AGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCC CTTCCTGCACCTATTGAAAAGACTATTAGCAAG GCCAAGGGACAGCCCCGCGAACCTCAAGTGTA CACTCTGCCGCGGTCCAGAGAGCAGATGACCA AAAACCAGGTCAAGCTCACTTGTCTCGTGAAGG GCTTCTACCCGTCCGATATCGCGGTGCAATGG GAGTCAAACGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAA GACTACCCACCGGTGCTTGACTCCGACGGTT CGTTCTTTCTGTACTCCAAGCTGACCGTGGACA AGTCCCGGTGGCAGCAAGGGAATGTGTTTCAGC TGCTCCGTGATGCACGAAGCCCTGCATAACCAC TACACCCAGAAGTCGCTCAGCCTGTCCCCTGGA AAA

10

20

【0263】

BSBM3の活性を、多発性骨髄腫の治療のために開発中のBCMA-CD3二重特異性抗体であるch2B4__C29の活性と比較した（国際公開第2016/0166629号パンフレットを参照）。KMS11及びPBMCT細胞共培養試験からの2価BSBM3及びh2B4__C29についての予備データは、2価BSBM3が、h2B4__C29より低いレベルのサイトカイン誘導を媒介することを示し（データは示さず）、これは、BSBM3で処置された患者が、h2B4__C29で処置された患者と比較してサイトカイン放出症候群の低下したリスクを有し得ることを示唆している。予備データは、KMS11細胞の存在下でh2B4__C29によって活性化されたT細胞が、2価BSBM3によって活性化されたT細胞より多くのTCR下方制御を媒介することも示し（データは示さず）、これは、BSBM3が、h2B4__C29より持続された抗癌活性を示し得ることを示唆している。さらに、KMS11異種移植片モデルにおいて、いくつかの予備データは、BSBM3（並びにh2B4__C29）が、EngMab及びJanssen製のBCMA-CD3二重特異性分子と比較してより高い抗腫瘍活性を有することを示唆している。

30

【0264】

40

11.2. 実施例2：BSBM3の特徴

BSBM3が、チャニーズハムスター卵巣（CHO）細胞内で産生され、IgG1アイソタイプサブクラスに属する。図1に示されるように、BSBM3は、BCMAを標的にするFabドメイン、CD3を標的にする一本鎖Fv（scFv）ドメインを有し、Fcドメインが、非修飾FcRn（新生児Fc受容体）親和性によるIgG様のインビボ持続性を与える。BSBM3のFcドメインは、ヒトFcγ受容体への結合をなくし、FcR（Fc受容体）媒介性架橋による非選択的T細胞活性化のリスクを低下させる置換を含む。BCMA及びCD3に対するその親和性が、表2に要約されている。多発性骨髄腫（MM）細胞におけるBCMA及びT細胞におけるT細胞受容体（TCR）複合体のCD3サブユニットと同時のBSBM3の複数の分子の結合は、TCR架橋及び細胞溶解性免疫

50

シナプスの形成をもたらし、T細胞の活性化及びMM細胞の特異的溶解をもたらす。

【0265】

【表5】

表 2		
抗原	平均 KD (M)	標準偏差(M)
ヒト BCMA-Fc	2.01E-10	2.40E-11
カニクイザル BCMA-Fc	1.29E-09	1.79E-10
マウス BCMA-Fc	1.15E-09	8.00E-11
ヒト CD3-ビオチン	8.78E-09	3.83E-09

10

3つの生物学的反復からの平均及びSDとして示されるデータ。

【0266】

11.3. 実施例3：非臨床的な薬理学（インビトロ）

BSBM3の活性を、BCMA+骨髓腫細胞株KMS11及び健常なドナーT細胞を用いたインビトロ共培養システムにおいて特性評価した。BSBM3は、 ≥ 1 nMの濃度でT細胞増殖及びサイトカイン分泌を誘導した（図2）。一貫して、BSBM3は、濃度依存的な方法で、KMS11における強力なリダイレクトT細胞の細胞毒性（RTCC）を媒介した（図2）。対照的に、非標的化対照抗体NT-CD3（同じ抗CD3 scFvを有するが、抗BCMA Fabの代わりに非標的化Fabを有する）は、T細胞増殖又はKMS11細胞の有意な死滅を誘導せず、これは、腫瘍細胞におけるBCMAへの特異的な結合が、T細胞活性化及び細胞毒性に必要とされることを示す。これらのデータは、BSBM3が、BCMA+細胞の存在下でT細胞を強力に及び特異的に活性化し得、標的細胞の特異的な死滅をもたらすことを示唆する。

20

【0267】

BSBM3の活性の最も感度の高い読み取りを有するインビトロアッセイを同定するために、EC30値を、様々なアッセイから計算し、それぞれ、9つの生物学的反復を用いて行った。（3人の健常なドナーからのT細胞を、それぞれ3つの独立した実験を用いて繰り返して個々に試験した；図3）。MM細胞の特異的溶解を検出するリダイレクトT細胞の細胞毒性（RTCC）アッセイは、最も感度が高く、再現性のあるEC30値を示した。したがって、開始用量に情報を与える予測される最小生物学的影響レベル（MABEL）を、RTCCアッセイからのEC30値に基づいて計算した。

30

【0268】

BCMAは、 γ -セクレターゼによってその膜貫通ドメイン内のプロテアーゼ切断を起こすことが示されており、これは、そのリガンドAPRILを中和するデコイとして働く可溶性因子（これより、可溶性BCMAと呼ばれる）としてのその細胞外ドメインの流出をもたらす（Laurent 2015）。可溶性BCMAの平均血中濃度は、健常な対象において39 ng/mL、くすり型骨髓腫対象において89 ng/mL、及び新たに診断されたMM対象において506 ng/mLであることが報告されている（Ghermeziet al., 2017, Haematologica. 102 (4): 785-795）。対象の血液及び骨髓中の可溶性BCMAは、BSBM3に結合し、BSBM3の活性を妨げる可能性を有する。予想どおり、30、100、又は300 ng/mLの可溶性BCMAの存在下で、BSBM3についてのEC30はそれぞれ、6、15、及び41倍増加した（図4）。活動性及び非処置のMMを有する対象の93%が、自身の血清中に107.6 ng/mLより多い流出BCMAを有するため（Ghermeziet al., 2017, Haematologica 102 (4): 785-795）、100 ng/mLの可溶性BCMAを含むRTCCアッセイは、対象におけるBSBM3の活性をよりよく表す可能性が高い。したがって、0.753 ng/mL（100 ng/mL

40

50

Lの可溶性BCMAを有する)のEC30を、MABEL手法を用いて開始用量を計算する際に考慮に入れた。これは、CD3指向性二重特異性抗体についてSaber et al., 2017, Regul Toxicol Pharmacol; 90:144-152によって記載される手法と一致している。

【0269】

11.4. 実施例4：非臨床的な薬理学（インビボ）

BSBM3のインビボ活性を、健常なドナーからのヒトPBMCで養子免疫伝達された免疫不全NSGマウスにおけるKMS11異種移植片モデルを用いて評価した（図5）。KMS11細胞を、ルシフェラーゼを過剰発現するように操作し、それにより、その後、生物発光強度（BLI）による腫瘍組織量測定を可能にした。 $\geq 0.3 \text{ mg/kg}$ の用量のBSBM3で処置されたマウスは、別々に2人の異なる健常なドナーからのPBMCを用いた3つの独立した実験において強固な腫瘍拒絶を示した（データ）。

【0270】

KMS11異種移植片を用いた養子免疫伝達モデルは、BSBM3の作用機序に裏付けを与えた。しかしながら、単離時のドナーPBMCにおけるT細胞と比較して活性化マーカーの劇的に高い発現によって示されるように、養子免疫伝達ヒトT細胞が高活性であるため、それは、抗MM活性を過大予測する可能性が高い（示されるデータ；Ali et al., 2012, PLoS ONE; 7(8):e44219）。したがって、このモデルにおけるBSBM3の抗MM活性を実証した投与は、対象に直接置き換えられない。

【0271】

11.5. 実施例5：非臨床薬物動態及び代謝

非結合種におけるBSBM3の薬物動態（PK）を調べるために、NSGマウスPK試験を、ヒト末梢血単核細胞（PBMC）を用いて及び用いずに行った。濃度－時間プロットは、非結合種におけるモノクローナル抗体について予想されるように、血中濃度の双指数関数的低下を示した。ヒトPBMCでヒト化されたNSGマウスにおいて、AUClastによって測定した際の曝露は、PBMC未処置マウスより低かった。最後の時点で、非線形除去が明らかになり、これは、予測される標的媒介薬物消長（TMDD）を示す。

【0272】

BSBM3は、カニクイザルにおいて両方の標的（BCMA及びCD3）に結合するため、BSBM3の毒物動態学的プロファイルを、単回投与の非GLP毒物学的試験（データは示さず）、及び4週間のGLP毒物学的試験（データは示さず）において調べた。単回投与試験から、AUClastによって測定した際のBSBM3への曝露が、0.3、1及び3 mg/kgの試験用量にわたって用量比例的に増加したことが分かった。投与される5匹の動物のうち、1匹の動物（0.3 mg/kgの用量）が、抗薬物抗体（ADA）を有することが確認された。

【0273】

4週間のカニクイザルGLP毒物学的試験において、動物に、1、3及び10 mg/kgのBSBM3の5回の週に1回の静脈内（i.v.）注入を与えた。静脈内（i.v.）注入の後、BSBM3への最大曝露が、投与後の最初の時点である、投与後0.667～4.17時間で観察された。Cmax及びAUC0- τ （ $\tau=7$ 日）によって測定した際のBSBM3への曝露は、用量範囲1～10 mg/kgにわたっておよそ用量比例的に増加し、両方の性別で同様であった。蓄積は、全ての用量レベルで静脈内（i.v.）投与の4週間後に約1.5～1.9倍（AUC0- τ に基づいて）であった。有意な性差は観察されなかった。ADAが、試験の主要部分において28日目に検出された（24匹中1匹の処置動物、1 mg/kgの用量）。試験の6週間の回復部分中に、ADAが、57日目（6匹中1匹の処置動物、3 mg/kgの用量）及び71日目（6匹中2匹の処置動物、対照群）に検出された。データは、TKに対するADAの有意な影響がない可能性が高かったことを示唆する。ADAは、対照動物において検出されなかった。

【0274】

11.6. 実施例6：非臨床的毒物学

B S B M 3 の安全性を、インビトロ及びインビボ試験において調べた。インビボ試験を、B S B M 3 についての薬理学的に関連する種として同定されたカニクイザルにおいて行った。

【0275】

安全性薬理学試験の結果は、中枢神経系 (CNS)、呼吸器、及び心血管系の生体機能に対する B S B M 3 のリスクが低いことを示す。一般に、インビボ試験からの知見は、末梢血、骨髄及び組織の B S B M 3 関連予測薬理学、B 細胞及び形質細胞の減少並びに選択された血清サイトカインの投与後の急激な増加及びより持続性の高い血液及び組織 T 細胞活性化と一致していた。胃腸管関連リンパ系組織 (GALT)、リンパ節及び脾臓 (B 細胞領域) におけるリンパ球の枯渇は、GLP 試験において全ての B S B M 3 用量レベルで示された。回収段階中、これらの臓器におけるリンパ球過形成が、再生過程と一致していた。さらに、混合細胞免疫炎症性病変が、様々な臓器 (すなわち胃腸管 (GIT)、肝臓、脾臓、心臓、腎臓、肺) で観察され、場合によっては、感染性因子に関連していた。

10

【0276】

GLP 試験における重篤な毒性が発現しない最大投与量 (HNSTD) は、 $1 \text{ mg} / \text{kg}$ であると特定された。

【0277】

11.7. 実施例 7: 臨床試験

図 6 に示されるスキームに従う臨床試験が、IMiD (例えばレナリドミド又はボマリドミド)、プロテアソーム阻害剤 (例えばボルテゾミブ、カーフィルゾミブ)、及び抗 CD38 剤 (例えばダラツマブ) を含む療法の 2 つ以上の標準治療 (SOC) ラインを受けており、各レジメンに対して再発性及び／又は難治性、又は不耐性である、多発性骨髄腫を有する対象において B S B M 3 の安全性及び有効性を決定するために行われる。

20

【0278】

この試験は、用量漸増パートと、その後の拡大パートとからなる。

【0279】

これは、IMiD (例えばレナリドミド又はボマリドミド)、プロテアソーム阻害剤 (例えばボルテゾミブ、カーフィルゾミブ)、及び抗 CD38 剤 (例えばダラツマブ) を含む療法の 2 つ以上の標準治療 (SOC) ラインを受けており、各レジメンに対して再発性及び／又は難治性、又は不耐性であり、International Myeloma Working Group (IMWG) 基準に従って疾患進行の文書証拠を有し、臨床効果を提供することが知られている他のレジメンによる治療に適格でない、多発性骨髄腫を有する対象における B S B M 3 (本開示を通して記載される、BCMA 及び CD3 に特異的に結合する二重特異性抗体) の安全性及び有効性を決定するための、FIH、フェーズ I、多施設、非盲検試験である。

30

【0280】

11.7.1. 適格基準

試験に含まれる対象は、多発性骨髄腫の確定診断を有し、利用可能な場合、IMiD (例えばレナリドミド又はボマリドミド)、プロテアソーム阻害剤 (例えばボルテゾミブ、カーフィルゾミブ)、及び抗 CD38 剤 (例えばダラツマブ) を含む 2 つ以上の標準治療 (SOC) レジメンを受けており、各レジメンに対して再発性及び／又は難治性、又は不耐性であり、疾患進行 (IMWG 基準) の文書証拠を有し、治験責任医師によって決定した際に、臨床効果を提供することが知られている他のレジメンによる治療に適格であってはならず (過去の自家骨髄移植、BCMA CAR-T、又は BCMA-ADC 療法を受けており、又は適格基準を満たす対象は、この試験に適格である) ; スクリーニング時に Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) パフォーマンスステータス ≤ 2 を有し ; 以下の 3 つの測定の少なくとも 1 つによって定義される測定可能な疾患を有する : (i) 血清 M タンパク質 $\geq 1.0 \text{ g} / \text{dL}$; (ii) 尿 M タンパク質 $\geq 200 \text{ mg} / 24 \text{ 時間}$; 又は (iii) 血清遊離軽鎖 (sFLC) $> 100 \text{ mg} / \text{L}$ の関連 FLC。

40

50

【0281】

11.7.2. 除外基準

以下の基準のいずれかを満たす対象は、この試験への参入に不適格である：溶解性骨病変又は形質細胞腫のための局所放射線療法を除いて、試験薬の第1の投与前の14日以内の放射線療法；試験薬の第1の投与前の2週間以内の大手術；全身性慢性ステロイド療法（ $\geq 10 \text{ mg} / \text{日}$ のプレドニゾン若しくは同等物）、又は試験治療（局所、吸入、鼻腔内、又は眼内ステロイドが許容される）の第1の投与の7日以内に何らかの免疫抑制療法の使用；BCMA x CD3二重特異性療法の以前の使用；何らかの免疫抑制薬（上述されるステロイド以外）による全身治療を受けている対象；試験薬及び他のmAbのいずれかの成分及び／又はそれらの賦形剤に対する重度の過敏性反応の病歴；以前のBCMA標的化薬剤に対する毒性を有する対象；この試験において治療されているもの以外の悪性疾患。

10

（この除外の例外は、以下を含む：治療的に処置され、試験治療前の2年以内に再発していない悪性腫瘍；完全に切除された基底細胞及び扁平上皮細胞皮膚癌、及び任意のタイプのインサイチュで完全に切除された癌腫）；白斑、ホルモン補充のみを必要とする残存甲状腺機能低下症、全身治療を必要としない乾癬又は再発することが予測されない病態を有する対象以外の活動性、判明しているか又は疑わしい自己免疫疾患；治療の開始前の少なくとも1週間、中断することができない併用禁止薬による治療を現在を受けている対象；グレード ≥ 2 の神経障害を有する対象、及び過去の治療からの残留毒性作用が、グレード ≤ 1 若しくはベースラインまで回復されていなければならない；MM以外の、形質細胞白血病及び他の形質細胞様細胞障害を有する対象；以下の臨床検査結果のいずれか：（i）治療の開始前の7日以内に増殖因子支持薬なしで絶対好中球数（ANC） $< 1,000 / \text{mm}^3$ ；（ii）治療の開始前の7日以内に輸血支援なしで血小板数 $< 75,000 / \text{mm}^3$ ；（iii）正常範囲の上限（ULN）の1.5倍超のビリルビン；（iv）ULNの2.5倍超のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）；（v）コッククロフト・ゴールト式に従って $30 \text{ ml} / \text{分}$ 未満の計算クレアチニンクリアランス；（vi）心機能障害又は臨床的に重大な心疾患；試験薬の第1の投与前の2週間以内の全身治療又は他の重度の感染症を必要とする活動性感染症；POEMS症候群（多発ニューロパシー、臓器肥大症、内分泌障害、モノクローナルタンパク質、皮膚の変化を伴う形質細胞悪液質）；試験についてのインフォームドコンセントに署名する前のいずれかの時点での以前の同種SCT；ヒト免疫不全ウイルス（HIV感染）；活動性B型肝炎（HBV）若しくはC型肝炎（HCV）感染；試験治療の開始の4週間以内の感染症（例えばインフルエンザ、水痘、肺炎球菌）に対する何らかの生ワクチンの使用；試験治療の第1の投与前の14日又は5半減期以内のいずれか短い方で、細胞毒性若しくは小分子標的化抗腫瘍薬、又は何らかの実験的治療による治療；試験治療の開始の2週間以内の造血コロニー刺激増殖因子（例えばG-CSF、M-CSF）、トロンボポエチン模倣薬又は赤血球生成刺激剤の開始；感染症予防のために与えられる静脈内IG注入は、試験治療の開始の28日以上前に中断されなければならない；試験治療の開始前の2週間以内の症候性CNS転移、又は局所CNS指向性治療（放射線療法若しくは手術など）を必要とするCNS転移の悪性度又は存在による活発な中枢神経系（CNS）関与、又はコルチコステロイドの増加する用量；この臨床試験への参加を妨げる可能性が高い重篤な内科的疾患若しくは精神疾患；妊娠中又は授乳中（nursing）（授乳中（lactating））の女性（ここで、妊娠は、陽性hCG臨床検査によって確認される、受胎後の妊娠期間終了までの女性の状態として定義される）；及び妊娠することが生理学的に可能な全ての女性として定義される、妊娠の可能性のある女性（インフォームドコンセントの時点、試験薬の投与中及び試験薬の最後の投与後の6か月間にわたって、少なくとも1つの非常に効果的な方法を含む2つの効果的な避妊方法を使用していない限り）。

20

30

40

【0282】

11.7.3. 薬物製品

薬物製品は、バイアル（LIVIAL）中で液体として製剤化され、それは、 $10 \text{ mg} / \text{m}$

50

LのBSBM3、20mMのヒスチジン、240mMのスクロース、PS20 0.04%、pH5.5±0.3から構成される。

【0283】

対象に処方及び投与される全ての投与量及び試験中の全ての用量変化が、D o s a g e Administration Record eCRFに記録される。

【0284】

【表6】

表3 治験薬

治験薬/対照薬 (名称及び濃度)	薬剤剤形	投与経路	用量	頻度 及び/又は レジメン	供給タイプ
BSBM3 50mg/ 5 ml	バイアル中の液体 (LIVI)(注入用の 溶液のための 濃縮物)	静脈内使用	3-600 mcg/kg	毎週(QW)*	非盲検バルク 供給;バイアル
*別の投与計画が実施され得る					

10

20

【0285】

BSBM3の別の用量及び／又は投与計画の調査は、RDにおける拡大パートの開始後であっても、漸増において調べられ得る。同時に登録している場合、対象は、この世界的研究の全ての実施施設にわたってコホートに交互に割り当てられるであろう。

【0286】

11.7.4. 治療過程

BSBM3は、最初に、週に1回（Q1W）投与される。試験薬治療は、IMWGに従って、対象が、許容できない毒性、進行性疾患を生じるまで継続され、又は治療は、治験責任医師又は患者の判断で中断される。試験デザインが、図6に要約されている。別の投与スケジュール（例えばQ2W、Q3W、TIW）が、この進行中の試験からの予備的PK、PD及び有効性知見を含む新たなデータによって裏付けられる場合、試験の際に実施され得る。臨床的に重大なサイトカイン放出症候群（CRS）又は関連症状が、用量漸増中に観察される場合、プライミング用量の選択肢が、導入され、その後の投与スケジュールが調節され得る。

30

【0287】

このフェーズI、非盲検試験のデザインは、少なくとも2つの以前のレジメンで処置され、IMiD、プロテアソーム阻害剤、及び抗CD38抗体（利用可能な場合）を投与された、再発性及び／又は難治性多発性骨髄腫を有する対象におけるBSBM3の安全性及び忍容性を特性評価し、将来の試験のための推奨される用量及びレジメンを決定するために、選択された。必要である場合、用量漸増は、BSBM3のMTDが確立されるのを可能にし、ベイズ階層ロジスティック回帰モデル（BLRM）によって導かれる。

40

【0288】

BLRMは、癌対象においてMTDを推定するための十分に確立された方法である。適応的BLRMは、試験される将来の対象におけるDLTのリスクを制御するために、過量投与制御（EWOC）原則を用いた漸増によって導かれる。小さいデータセットのためのベイズ反応適応モデルの使用は、EMAによって認められており（“Guideline on clinical trials in small populations”，February 1，2007）、多くの刊行物（Babb et al.，1998，Stat Med；17（10）：1103－20）；（Neuenschwander et al.，2008，Stat Med；27（13）：2420－39

50

); (Neuenschwander et al., 2010, Clin Trials; 7 (1): 5-18); (Neuenschwander et al., 2014, in A Bayesian Industry Approach to Phase I Combination Trials in Oncology. In Statistical Methods in Drug Combination Studies. Zhao W and Yang H (eds), Chapman & Hall / CRC, 2014) によって承認されており、その開発及び適切な使用が、FDAのクリティカル・パス・イニシアチブ (FDA's Critical Path Initiative) の一側面である。

【0289】

10

新たな用量レベルに関する決定は、決定の時点で入手可能なPK、PD及び予備的活性情報と共に、対象忍容性及び安全性情報 (DLTリスクのBLRMから導かれる推定を含む) の検討に基づいて、用量漸増会議においてなされる。

【0290】

11.7.5. 用量漸増

用量漸増の際、再発性及び／又は難治性MMを有する対象は、MTD / RDに達するまで、BSB3で処置される。推定21人の対象が、MTD / RDを規定するために、用量漸増の際に必要とされる。

【0291】

試験治療の安全性 (用量-DLT関係を含む) 及び忍容性が、評価され、レジメン及び用量が、これらのデータの検討に基づいて拡大パートにおける使用のために特定される。RDはまた、PK、PD、及び予備抗腫瘍活性に関する入手可能な情報によって導かれる。用量漸増は、過量投与制御を用いた漸増 (EWOC) 原則に従って、適応的ベイズ階層ロジスティック回帰モデル (BLRM) によって導かれる。

20

【0292】

MTD / RDが、漸増パートにおいて決定されたら、試験薬のPK、PD、及び安全性プロファイルをさらに特性評価するため、並びにBSBM3の予備的な抗腫瘍活性を評価するために、さらなる対象が、拡大パートに登録される。Q1Wスケジュールにおける2つ以上の用量レベルが、拡大のためにRDとして調べられ得る。さらに、別の投与スケジュールが、漸増パートにおいて調べられ得る。新たなスケジュールのRDが、指定され得る。

30

【0293】

拡大パートにおいて、再発性及び／又は難治性MMを有する対象は、BSBM3で処置される。拡大パートは、約20人の対象を登録する。登録は、拡大コホートからのデータの進行中の検討に基づいて、早期に停止され得る。

【0294】

11.7.5.1. 暫定的な投与

BSBM3の用量は、予測される薬物動態、作用機序、インビトロ効能 (MABEL投与手法に情報を与えるために)、カニクイザルGLP毒物学的試験における循環BCMAの影響及びインビボ安全性の統合評価に基づいて提供される。対象のためのBSBM3の開始用量は、2時間の静脈内注入として投与される3mcg / kgである。

40

【0295】

この試験中に評価され得るBSBM3開始用量及び用量レベルは、表4に記載される。この開始用量は、薬理学的活性の最も臨床的に関連する尺度であると考えられるRTCCアッセイ (組み換え可溶性BCMAが加えられない) からのEC50値 (約0.07 µg / mL) によって裏付けられ、インビトロでBSBM3についての最も感度が高く、再現性のあるアッセイ読み取りである (データは示さず)。

【0296】

実際の用量レベルは、入手可能な毒性、薬物動態及び薬力学データに基づいて決定され、BLRMによって導かれる。用量漸増は、1つ以上のMTD又はRDが決定されるまで

50

継続する。

【0297】

【表7】

表4 暫定的な用量レベル

用量レベル	提供される用量*	前の用量からの増分
-1**	1 mcg/kg	-150%
1	3 mcg/kg	(開始用量)
2	6 mcg/kg	100%
3	12 mcg/kg	100%
4	24 mcg/kg	100%
5	48 mcg/kg	100%
6	96 mcg/kg	100%
7	192 mcg/kg	100%
8	384 mcg/kg	100%
9	600 mcg/kg	56.26%

*さらなる及び/又は中間用量レベルが、試験の過程で追加されることが可能である。コホートが、安全性、PK 又は PD をよりよく理解するために、MTD 未満の任意の用量レベルで追加され得る。

**用量レベル -1 は、開始用量レベルからの用量減少を必要とする被験者のための治療用量を表す。用量レベル -1 未満の用量減少は、この試験について認められていない。

【0298】

選択肢として、用量漸増中、2人の患者が、グレード ≥ 3 の注入関連反応（IRR）の事象又は48時間以内にグレード ≤ 1 若しくはベースラインに回復しないサイトカイン放出症候群（CRS）を生じる場合、プライミング用量が、使用される。

【0299】

プライミング用量は、安全であることが決定された用量レベルで選択される（用量は、以前のコホートにおいて試験され、EWOC基準を満たす最大容量より少ない少なくとも1つの用量レベルである）。さらに、追加される安全性の尺度として、プライミング用量の3分の1が、1日目に与えられ、用量の3分の2が、2日目に与えられる。プライミング用量レベルが決定されたら、その後のコホートにおいて評価され得る用量レベルは、プライミング用量に対して規定され、表5に列挙される。例えば、プライミング用量が、100mcg/kgであると規定される場合（すなわち表5中の用量レベルX）、1日目の用量は、33.33mcg/kgであり、2日目の用量は、66.66mcg/kgである。第3及びその後の注入（8、15及び22日目）は、200mcg/kg（すなわち用量レベルX+1、ここで、X+1は、表3に列挙されるXの後の次の暫定的な用量レベルである）。実際の用量レベルは、入手可能な毒性、薬物動態及び薬力学データに基づいて決定される。別個のBHLRMが、EWOC基準を用いて、用量漸増を導くために構成される。用量漸増は、1つ以上のMTD又はRDが決定されるまで継続する。

【0300】

10

20

30

40

50

【表 8】

表 5 プライミング用量とともに暫定的な用量レベル

コホート*	1 日目 [¥] (プライミング 用量)	2 日目 [¥] (プライミング 用量)	8 日目 [£]	15 日目	22 日目
P-1**	X*1/3	X*2/3	X	X+1	X+1
P1	X*1/3	X*2/3	X+1	X+1	X+1
P2	X*1/3	X*2/3	X+2	X+2	X+2
P3	X*1/3	X*2/3	X+3	X+3	X+3

[¥]プライミング用量が、2 日に分けられる。1 日目に、被験者に総プライミング用量 X の 1/3 が投与され、2 日目に、プライミング用量の残りの 2/3 が投与される。

[£]「X+1/+2/+3」用量レベルは、暫定的な用量の表にしたがって X より 1/2/3 高い用量レベルを指す。

*さらなる及び/又は中間用量レベルが、試験の過程で追加されることが可能である。コホートが、安全性、PK 又は PD をよりよく理解するために、MTD 未満の任意の用量レベルで追加され得る。

**コホート P-1 は、プライミング用量レベルからの用量減少を必要とする被験者のための治療用量を表し、ここで、8 日目の用量は、漸増しないが、総プライミング用量と同じままである。コホート P-1 未満の用量減少は、この試験について認められていない。

10

20

【0301】

プライミング用量レベルは、必要に応じて、発展試験安全性及び忍容性知見に従って適応され得る。

【0302】

11. 7. 5. 2. MTD / RD の用量漸増及び決定のためのガイドライン

用量漸増は、拡大パートにおいて使用される BSBM3 の用量を確立するために行われる。具体的には、それは、最大耐用量 (MTD) を考慮に入れて、安全性、忍容性、PK、任意の入手可能な有効性、及び PD の検討によって評価した際に最も適切なベネフィット・リスクを有すると考えられる 1 つ以上の用量である。

30

【0303】

MTD は、処置される対象の 33% 超において DLT 評価期間中に用量制限毒性 (DLT) を引き起こす 25% 未満のリスクを有することが推定される最高用量である。拡大パートのために選択される用量は、MTD 以下の任意の用量であり得、MTD を特定せずに表示され得る。

【0304】

各用量漸増コホートは、1～6 人の新たに処置された対象から開始する。対象は、用量漸増決定のために評価可能であると考えられる十分な曝露及び追跡を有さなければならない。

40

【0305】

対象が、DLT 評価期間中に DLT を生じる場合、最小コホートサイズが、3 に増加される。

【0306】

1 人以上の対象が、中断するか及び評価基準を満たすことができない場合、取り替え方針が、ベネフィット・リスク評価を裏付けるために、さらなる対象を同じコホートに登録するために使用され得る。

【0307】

50

治療期間は、サイクル1の1日目を開始する。スケジューリング及び評価のために、治療サイクルは、28日からなる。サイクル1の1日目の用量レベルが、以前に試験され、安全であることが示された任意の用量より高い各コホートについて、コホート中の最初の2人の対象のための時間差手法が用いられる。第1の対象の投与の後、次の対象が、前の対象が投与された最小で72時間後に投与される。最初の2人の対象のこの時間差投与の完了の後、その後の対象は、時間差なしで処置されるが、コホート内の1人以下の患者が、任意の所与の日に第1の注入を有する。用量漸増決定は、コホート中の全ての対象がDLT評価期間を完了したか又は中断したときに行われる。決定は、安全性情報、入手可能なPK、入手可能なPD及び予備的有效性を含む、進行中の試験において評価される全ての用量レベルから入手可能な全ての関連データの合成に基づいて行われる。

10

【0308】

いずれの用量漸増決定も、ベイズ階層ロジスティック回帰モデル（BLRM）によってEWOC原則を満たす用量レベルを超えない。いずれの用量レベルについても、次の漸増コホートのための用量は、以前に試験された安全用量からの100%増加を超えない。用量のより少ない増加が、入手可能な臨床データの全ての検討後に、治験責任医師及び治験依頼者によって推奨され得る。

【0309】

さらなる漸増を続ける前又は続けながら、BSBM3の安全性、忍容性、PK、PD又は抗腫瘍活性をよりよく理解するために、1～6人の対象の追加のコホートが、以前に試験され、安全であることが示された最高用量以下の任意の用量レベルで登録され得る。

20

【0310】

対象を、過度に毒性の用量に曝すリスクを低下させるために、2人の対象が、新たなコホートにおいてDLTを生じる場合、BLRMは、評価期間を完了するために現在のコホートからの全ての対象を待たずに、全てのコホートからの最新の情報で更新される。

－2つのDLTが、漸増コホートにおいて生じる場合、そのコホートへの登録は停止し、次のコホートが、EWOC基準を満たすより低い用量レベルで開かれる。

－2つのDLTが、追加のコホートにおいて生じる場合、全ての関連データの再評価後に、さらなる対象は、用量がEWOC基準を依然として満たす場合に限り、オープンコホートに登録され得る。或いは、同じ用量への動員が続けられない場合、対象の新たなコホートが、EWOC基準を満たすより低い用量に動員され得る。さらに、2人以上の患者が、投与コホートにおいてDLTを生じる場合、次の用量漸増レベルは、前の用量レベルを50%超上回らない。

30

【0311】

11.7.6. CRSの管理

患者当たりトシリズマブの少なくとも2回の投与が、BSBM3の注入前に施設において利用可能である。病院は、さらなる用量のトシリズマブのために適時利用すべきである。支持療法、トシリズマブ、及びコルチコステロイドが、CRSの有効な管理のために使用されている。トシリズマブに対する迅速な応答が、ほとんどの対象に見られた。

【0312】

サイトカイン放出症候群（CRS）は、臨床所見に基づいて同定される（表6を参照）。発熱、低酸素症、及び低血圧症の他の原因が、評価及び処理され、対象は、BSBM3による治療後の少なくとも4週間にわたってCRSの兆候又は症状について監視される。対象は、CRSの兆候又は症状がいずれかの時点で生じた場合、即座の治療を受けるように忠告される。

40

【0313】

CRSの第1の兆候（表6を参照）の時点で、患者は、入院について即座に評価され、支持療法、トシリズマブ及び／又はコルチコステロイドによる治療が、示されるように導入される。

【0314】

CRSの管理のための推奨される治療アルゴリズムが、以下の表7及び表8に示される

50

。CRS 管理アルゴリズムは、ガイドラインであり、治験責任医師は、裁量を使用するか又は個々の対象の必要に応じて治療手法を調節し得る。

【0315】

【表9】

表6 CRSに関連する臨床兆候及び症状(Lee *et al.*, 2014, Blood 124(2):188-95)

臓器系	症状
全身	発熱 ± 悪寒、倦怠感、疲労、食欲不振、筋肉痛、関節痛、吐き気、嘔吐、頭痛
皮膚	発疹
胃腸	吐き気、嘔吐、下痢
呼吸器	頻呼吸、低酸素血症
心血管	頻脈、脈圧拡大、低血圧症、心拍出量の増加(初期)、潜在的に減退した心拍出量(後期)
凝固	上昇したD二量体、出血を伴う又は伴わない低フィブリノゲン血症
腎臓	高窒素血症
肝臓	高トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症
神経系	頭痛、精神状態の変化、混乱、せん妄、喚語困難又は明らかな失語、幻覚、振戦、ディスメトリア、歩行変動、発作

10

20

30

40

50

【0316】

【表 10】

表 7 CRS 管理

CRS 重症度	対症療法	トシリズマブ	コルチコステロイド
対症療法のみを必要とする軽度の症状、例えば、微熱、疲労、食欲不振など	他の原因(例えば、感染症)を除外し、特定の症状を、例えば、解熱剤、制吐剤、鎮痛剤などで処置する。 好中球減少症の場合、現地のガイドラインにしたがって抗生物質を投与する。	該当なし	該当なし
中程度の介入を必要とする症状: - 高熱 - 低酸素症 - 軽度の低血圧症	必要に応じて、解熱剤、酸素、静脈内輸液及び/又は低用量の昇圧剤。	対症療法後に改善がない場合、トシリズマブを静脈内(i.v.)に1時間にわたって投与する: - 体重 ≥ 30 kg である場合、8 mg/kg(最大 800mg) - 体重が <30 kg である場合、12mg/kg	トシリズマブの 12～18 時間以内に改善がない場合、1 日用量の 2mg/kg のメチルプレドニゾロン(又は当量)を、昇圧剤及び酸素がもはや必要とされなくなるまで、静脈内(i.v.)に投与し、次に、漸減する*
積極的な介入を必要とする症状: - 高流量の酸素補給を必要とする低酸素症又は - 高用量又は複数の昇圧剤を必要とする低血圧症	高流量の酸素 静脈内輸液及び高用量の昇圧剤 現地のガイドラインにしたがって他の臓器毒性を処置する。	改善がない場合、8 時間置きに繰り返す(最大で合計 4 回の投与)*	
生命に関わる症状: - 静脈内(i.v.)流体及び昇圧剤にかかわらず血行動態不安定 - 呼吸困難の悪化 - 急速な臨床的増悪	人工呼吸器 静脈内輸液及び高用量の昇圧剤 現地のガイドラインにしたがって他の臓器毒性を処置する。		

*トシリズマブ及びステロイドの後に改善がない場合、他の抗サイトカイン及び抗 T 細胞療法が考慮される。これらの治療法は、シルツキシマブ(1 時間にわたって静脈内(i.v.)に 11mg/kg)、高用量のステロイド(例えば、現地の ICU 慣行にしたがって、高用量のメチルプレドニゾロン又は同等のステロイド用量)シクロホスファミド、抗胸腺細胞グロブリン(ATG)又はアレムツズマブを含み得る。

【0317】

10

20

30

40

50

【表 1 1】

表 8 高用量昇圧剤

昇圧剤	≧3 時間にわたって与えられる用量
ノルエピネフリン単剤療法	≧20 mcg/分
ドーパミン単剤療法	≧10 mcg/kg/分
フェニレフリン単剤療法	≧200 mcg/分
エピネフリン単剤療法	≧10 mcg/分
バソプレシンの場合	≧10 mcg/分のバソプレシン + ノルエピネフリン同等物(NE)*
組合せ昇圧剤 (バソプレシンでない)の 場合	≧20 mcg/分の NE *

*バソプレシン及び敗血性ショック試験(VASST)ノルエピネフリン当量方程式:

$$\text{NE 用量} = [\text{ノルエピネフリン}(\text{mcg/分})] + [\text{ドーパミン}(\text{mcg/kg/分}) \div 2] + [\text{エピネフリン}(\text{mcg/分})] + [\text{フェニレフリン}(\text{mcg/分}) \div 10] (\text{Russell } et al., 2008, \text{N Engl J Med}; 358(9):877-87)$$

10

20

【0 3 1 8】

対象がトシリズマブに応答しない場合、他の抗サイトカイン療法も、それらの入手可能性について検討され得る。対象が、抗サイトカイン指向性治療の投与にもかかわらず進行中のCRSを生じる場合、シクロホスファミドなどの抗T細胞療法、抗胸腺細胞グロブリン(ATG)又はアレムツズマブが考えられ得る。これらの療法は、適切なCRFに捕捉される。

【0 3 1 9】

CRSの管理は、表7に記載される臨床パラメータのみに基づく。フェリチン、CRP及び血清サイトカインレベルは、臨床管理決定に使用されない。一時的な左心室機能不全の場合、心エコー図(ECHO)によって評価した際、重度(グレード4)のCRSを有する一部の対象において報告されている。したがって、重度のCRS中にECHOによって心臓機能を監視することが考慮され、特に、長期の重度の血行動態不安定の場合、高用量の昇圧剤、及び／又は深刻な流体過負荷に対する応答を遅延させた。

30

【0 3 2 0】

1 1 . 7 . 7 . 主要エンドポイント

試験の主要エンドポイントが、表9に記載される。

【0 3 2 1】

40

50

【表 1 2】

表 9 主要エンドポイント

目的	主要エンドポイント
安全性	検査値、バイタルサイン、ECG の変化、及び CRS/免疫媒介反応を含む、AE 及び SAE の発生及び重症度
忍容性	投与中断、減量、及び用量強度
推奨される用量の特定	サイクル 1 における用量制限毒性(DLT)の発生

10

用量制限毒性(DLT)は、試験治療薬の最初の投与後 28日以内に発生する、臨床的に関連すると評価される有害事象又は異常な検査値として定義される。

【0 3 2 2】

1 1 . 7 . 8 . 結果

B S B M 3 が、安全で及び忍容性良好であることが分かるが、抗腫瘍活性を有することが分かる。

【0 3 2 3】

1 1 . 8 . 実施例 8 B C M A 流出阻害のための A L - 1 0 2 の有効な用量範囲

20

1 1 . 8 . 1 . 概説

γセクレターゼ阻害剤 (G S I)、A L - 1 0 2 を、インビトロで K M S 1 1 細胞内の B 細胞成熟抗原 (B C M A) 流出に対するその影響について評価した。

【0 3 2 4】

1 1 . 8 . 2 . 材料及び方法

1 1 . 8 . 2 . 1 . K M S 1 1 細胞の G S I 治療

K M S 1 1 - L u c 細胞を、20%の F B S (S e r a d i g m # 1 5 0 0 - 5 0 0) 及び L - グルタミン (T h e r m o F i s h e r # 2 5 0 3 0 - 0 8 1) が補充された R P M I 1 6 4 0 (G i b c o # 1 1 8 7 5 - 0 8 5) 中の A L - 1 0 2 の 1 2 点、5 倍連続希釈を含む 2 0 0 μ L の最終体積で、ウェル当たり 1 . 5 × 1 0 5 個の細胞で、9 6 ウェル丸底プレート (C o r n i n g # 3 7 9 9) 中で培養した。A L - 1 0 2 の最高開始濃度は、1 μ M であった。細胞を、3 7 ° C / 5 % の C O 2 で 2 0 時間にわたってインキュベートした。細胞をペレット化し、上清を、流出 B C M A レベルの測定のために収集し、細胞ペレットを、B C M A 膜発現レベルの評価のために染色した。

30

【0 3 2 5】

1 1 . 8 . 2 . 2 . E L I S A による流出 B C M A レベルの測定

上清中の可溶性 B C M A レベルを、供給業者から供給されたプロトコル (R & D S y s t e m s # D Y 1 9 3) に従って E L I S A によって決定した。簡潔に述べると、組み換えヒト B C M A - F c タンパク質が、キットに含まれており、それを用いて、標準曲線を生成した。収集されたサンプルをアッセイし、s B C M A 濃度を、標準曲線から推定した。キットによって決定される定量された値を、5 . 5 で除算して、標準曲線としてキットに使用される B C M A - F c 融合タンパク質 (3 2 , 5 5 4 . 6 D a) と内因的に流出される B C M A 細胞外ドメインの質量 (5 , 8 9 9 . 3 D a) との間の分子量の差を補正した。結果を、G S I の濃度に対して T i b c o S p o t f i r e 又は G r a p h P a d P r i s m においてプロットした。結果を、S o f t M a x P r o v 5 . 4 . 1 を用いて分析し、及び G r a p h P a d P r i s m においてグラフにした。

40

【0 3 2 6】

1 1 . 8 . 2 . 3 . フローサイトメトリーによる B C M A 膜発現の分析

細胞を、遠心分離によってペレット化し、上清を、新たなプレートに移し、E L I S A による後の s B C M A 分析のために - 8 0 ° C で凍結させた。膜 B C M A 分析については、

50

細胞ペレットを、BSAを含有する100 μ LのBD Stain Buffer (BD # 554657) 中で再度懸濁させ、4℃で30分間にわたって、抗BCMA-PE (Biolegend、クローン19F2 1.25 μ L/試験) 及びFixable Viability Dye eFluor506 (Thermo Scientific、1:800希釈) で染色した。試料を、BD LSR Fortessa機器におけるフローサイトメトリーによって分析した。FlowJo v10ソフトウェアを、分析に使用した。KMS11細胞における抗BCMA抗体結合能(ABC)を、供給業者が供給するプロトコルに従って、Quantum Simply Cellularビーズ(Bangs Laboratories)を用いて決定した。ABCは、細胞当たりの受容体の量の推定である。これらの結果を、AL-102の濃度に対してGraphpad Prismにおいてプロットした。

10

【0327】

11.8.3. 結果

AL-102は、用量依存的な方法で、KMS11細胞からのBCMAの流出を有効に阻害し、これは、同じ有効な用量範囲にわたって細胞表面の増加したBCMA発現をもたらした(図8)。非処置のKMS11細胞は、約14,000のBCMA抗体結合能(ABC)を有する。1 μ MのAL-102の治療による平均ABCは、約285,000であり、AL-102治療による細胞表面BCMA発現の20倍の増加であった。

【0328】

11.9. 実施例9: BSBM3効能に対するAL-102の影響

20

11.9.1. 概説

BSBM3の活性を向上させるAL-102の能力を評価するために、リダイレクトT細胞の細胞毒性(RTCC)アッセイを、10 $\times$ 8マトリックス方法でBSBM3及びAL-102の用量範囲組み合わせで処理されたヒトT細胞及びBCMA発現多発性骨髄腫細胞株を用いて行った。

【0329】

11.9.2. 材料及び方法

11.9.2.1. 健常ヒトT細胞の単離

ヒトT細胞を、3人の健常なヒトドナーの末梢血から富化した。まず、末梢血単核細胞(PBMC)を、Leucosep管(Greiner #227290) 中でFicoll-Paque PLUS密度勾配(GE Healthcare #17-1440-02)を用いてドナー血液から分画し、液体窒素中で生存凍結アリコートとして貯蔵した。PBMCを解凍し、汎T細胞を、製造業者の推奨プロトコル(Miltenyi #130-096-535)にしたがって、陰性選択によって単離した。T細胞について富化された非標識細胞画分を、LSカラム(Miltenyi #130-042-401)における手動磁気分離によって収集した。T細胞を、RPMI-1640(Gibco #11875-085)、10%のFBS(Seradigm #1500-500)、1%のPen/Strep(Life Technologies #15070063)、1%のL-グルタミン(Thermo Scientific #25030-081)、1%の非必須アミノ酸(NEAA)(Life Technologies #11140-050)、ビルビン酸ナトリウム(NaPy)(Life Technologies #11360-070)、HEPES(Life technologies、Cat #15630080)、0.1%の2- β メルカプトエタノール(2-BME)(Life Technologies、Cat #21985-023)からなるT細胞培地(TCM)中で調製した。

30

40

【0330】

11.9.2.2. KMS11多発性骨髄腫細胞株

KMS11多発性骨髄腫細胞株を、20%のFBS(Gibco #11875-085、Seradigm #1500-500)が補充されたRPMI1640中で培養した。

50

【0331】

11.9.2.3. リダイレクトT細胞の細胞毒性 (RTCC) アッセイ

標的MM細胞株KMS11を、ルシフェラーゼ (KMS11-Luc) を構成的に発現するように形質導入し、細胞生存率／生存を測定するのに使用した。KMS11-Luc細胞をペレット化し、存在し得る基礎レベルの流出BCMAを除去するために平板培養直前に新鮮な培地中で再度懸濁させた。10 μ LのTCM中の7,500個のKMS11-Luc標的細胞を、384-ウェルプレート (Corning #3765) のウェルに加えた。10nMの濃度の10 μ LのBSBM3は、5倍連続希釈であり、1000nMの濃度の10 μ LのAL-102は、5倍連続希釈であり、アッセイプレートの対応するウェル中に分配した。15,000個のT細胞を、2:1のE:Tのために10 μ LのTCM中でアッセイプレートの対応するウェルに加えた。アッセイを、37 $^{\circ}$ C/5%のCO₂で48時間にわたってインキュベートした後、製造業者のプロトコルに従って、標的細胞生存率を示すためにルシフェラーゼ活性を測定した (BrightGlo、Promega #E2650)。プレートを、Envisionプレートリーダーにおいて読み取った。T細胞又は抗体なしの標的細胞のみ (KMS11-Luc) が、対照として働き、100%のルシフェラーゼ活性 (100%の生存率) を表す。データをプロットし、GraphPad Prismを用いて分析した。EC50値を、シグモイド、4-パラメータ非線形回帰カーブフィッティングを用いて計算した。

10

【0332】

11.9.3. 結果

RTCCアッセイを、単独で又はAL-102と組み合わせたBSBM3の用量反応曲線の存在下で、KMS11-Luc細胞と共に培養される3つの個々のT細胞ドナーを用いて設定した。BSBM3は、1nMのEC50値で、KMS11-Luc細胞死に対する用量依存的効果を示した。AL-102とのBSBM3の組み合わせが、BSBM3殺滅能力を増加させた (図9)。AL-102は、1nMから0.02nM程度へとBSBM3のEC50値を減少させ、これは、AL-102の存在下でBSBM3の向上したRTCC活性を示す。これは、BSBM3効能の50倍の増加を表す。0.32nM又はそれ以下のAL-102は、BSBM3効能に対する最小の効果を有し、1.6nMで、中程度の効果を有し、8nM又はそれ以上の濃度で、BSBM3効能の最大の向上を示した。これらの結果は、BSBM3とのAL-102の組み合わせが、BSBM3のRTCC

20

30

【図面】

【図1】

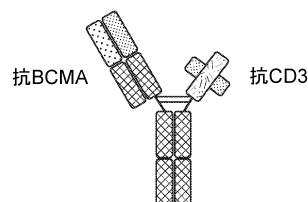
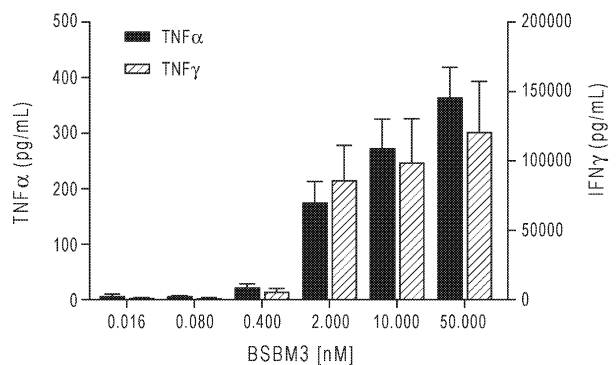


図1

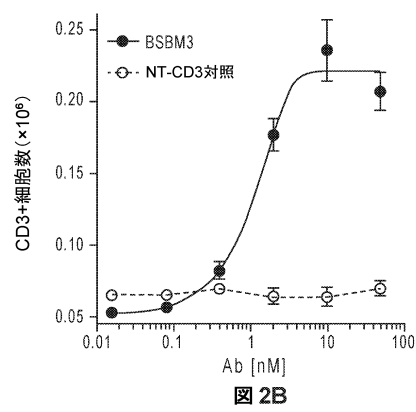
【図2-1】



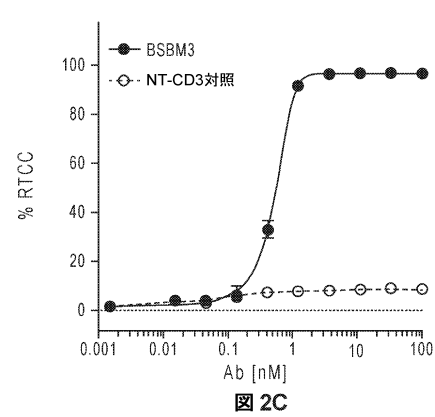
40

50

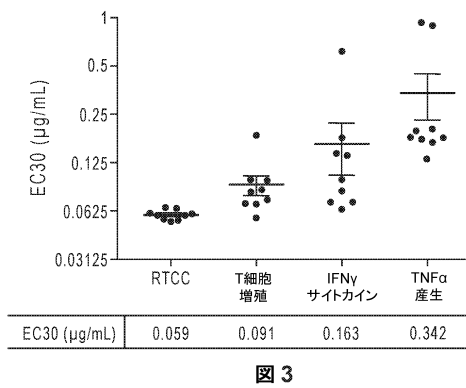
【図 2 - 2】



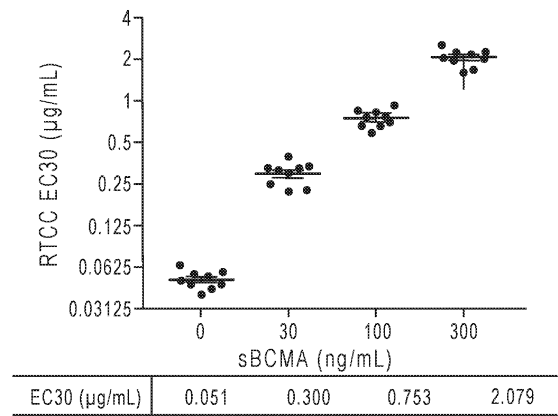
【図 2 - 3】



【図 3】



【図 4】



10

20

30

40

50

【 図 5 】

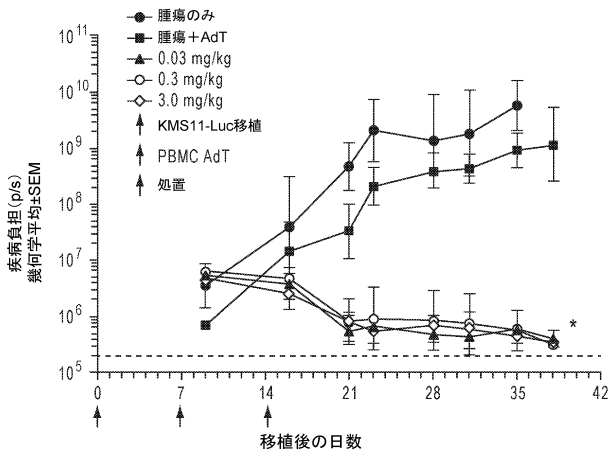


図 5

【 図 6 】

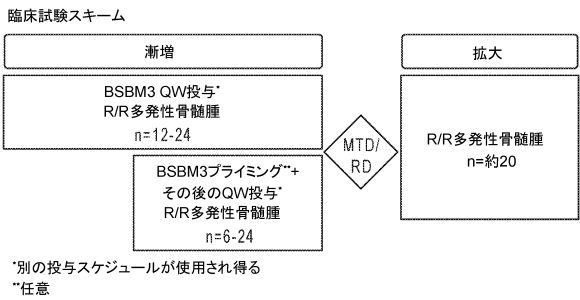


図 6

【 図 7 】

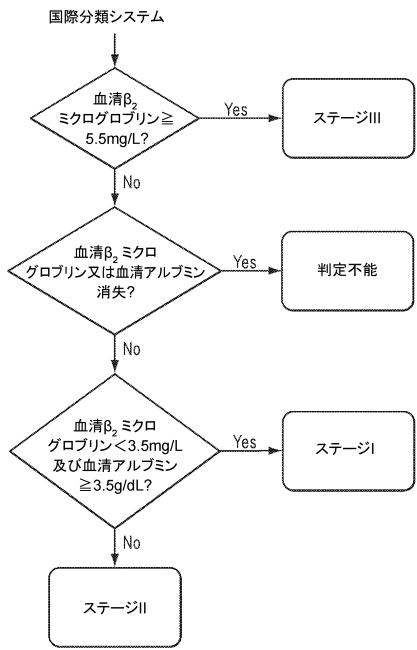
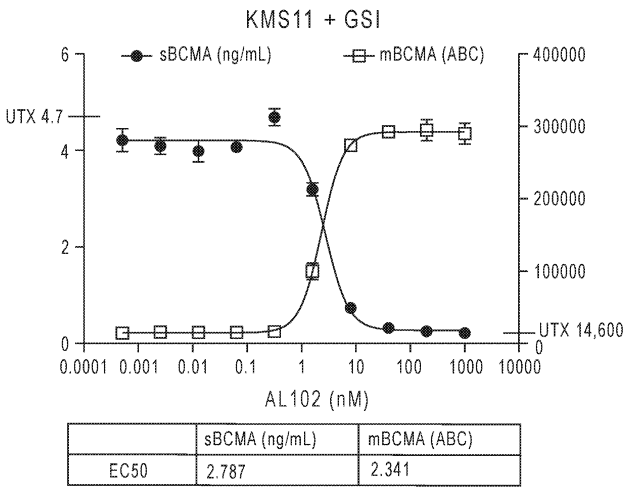


図 7

【 図 8 】



10

20

30

40

50

【図 9】

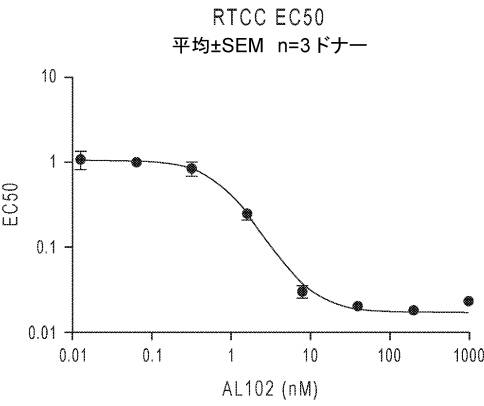


図 9

【配列表】

2022538237000001.app

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2020/055872

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61P35/00 C07K16/28 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61P A61K 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, BIOSIS, Sequence Search, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	US 2019/367628 A1 (ABUJOUR AIDA [US] ET AL) 5 December 2019 (2019-12-05)	1,2,8,9, 81-83, 90,92, 97-99, 101,103, 104,108, 126,127, 149,159, 160, 165-167, 172-174, 176,178, 179,184, 185,192, 193,197, 198,200, 201, 204-206, 208,210,
	-/--	
☒ 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		Date of mailing of the international search report
14 September 2020		24/09/2020
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 Renggli-Zulliger, N

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2020/055872

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	AB3; paragraph [0779] - paragraph [0912]; claim 932; figure 1C; examples 11,14; table 11E; sequences 509,510,504 paragraph [2176] -----	211, 214-221
X	WO 2018/201051 A1 (NOVARTIS AG [CH]; DALEY MICHAEL [US]) 1 November 2018 (2018-11-01) page 152; examples 1-3; tables 2,5 -----	1-228
X	WO 2013/072406 A1 (AMGEN RES MUNICH GMBH [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]) 23 May 2013 (2013-05-23) the whole document -----	126-129, 149,197, 200
X	CHO SHIH-FENG ET AL: "Anti-BCMA BiTE (R) AMG701 Potently Induces Specific T Cell Lysis of Human Multiple Myeloma (MM) Cells and Immunomodulation in the Bone Marrow Microenvironment", BLOOD, THE AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US, vol. 132, no. Suppl. 1, 29 November 2018 (2018-11-29), page 592, XP009519984, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/BLOOD-2018-99-118425 abstract -----	126-129, 149,197, 200
X	WO 2018/083204 A1 (ENGMAB SARL [CH]) 11 May 2018 (2018-05-11) the whole document -----	126-129, 149,165, 166,172, 173, 178-180, 184,185, 192,193, 197,200, 205,210, 211, 214-221

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2020/055872

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2019367628 A1	05-12-2019	TW 202016136 A US 2019367628 A1 UY 38251 A WO 2019229701 A2	01-05-2020 05-12-2019 31-12-2019 05-12-2019
WO 2018201051 A1	01-11-2018	EP 3615068 A1 US 2020179511 A1 WO 2018201051 A1	04-03-2020 11-06-2020 01-11-2018
WO 2013072406 A1	23-05-2013	AR 088883 A1 AU 2012327203 A1 BR 112014010630 A2 BR 112014010940 A2 CA 2849196 A1 CA 2850591 A1 CL 2014001254 A1 CN 104114578 A CN 104169300 A CN 109485729 A DK 2780375 T3 EA 201490931 A1 EA 201490932 A1 EP 2780374 A1 EP 2780375 A1 EP 3611193 A1 EP 3623385 A1 ES 2749451 T3 ES 2751996 T3 GE P20186928 B HR P20191697 T1 HU E046682 T2 IL 232603 A JP 6231007 B2 JP 6378087 B2 JP 6738314 B2 JP 2014534242 A JP 2015504306 A JP 2017195889 A JP 2018050627 A KR 20140105757 A KR 20140105758 A KR 20200003934 A LT 2780375 T MA 35449 B1 MA 35450 B1 MX 349396 B NZ 622087 A PE 20141564 A1 PH 12014501091 A1 PL 2780375 T3 PT 2780375 T SG 10201606484S A SG 10201704483R A SG 11201400671Y A SG 11201401729P A SI 2780375 T1 TN 2014000097 A1 TN 2014000121 A1	16-07-2014 30-05-2013 25-04-2017 16-05-2017 23-05-2013 23-05-2013 10-10-2014 22-10-2014 26-11-2014 19-03-2019 18-11-2019 29-08-2014 30-09-2014 24-09-2014 24-09-2014 19-02-2020 18-03-2020 20-03-2020 02-04-2020 26-11-2018 13-12-2019 30-03-2020 31-07-2018 15-11-2017 22-08-2018 12-08-2020 18-12-2014 12-02-2015 02-11-2017 05-04-2018 02-09-2014 02-09-2014 10-01-2020 11-11-2019 01-09-2014 01-09-2014 26-07-2017 24-06-2016 29-11-2014 28-07-2014 31-01-2020 12-11-2019 28-10-2016 28-07-2017 28-04-2014 26-09-2014 29-11-2019 01-07-2015 01-07-2015

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2020/055872

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
		TW 201326214 A	01-07-2013	
		UA 116766 C2	10-05-2018	
		US 2013156769 A1	20-06-2013	
		US 2013156770 A1	20-06-2013	
		US 2014348837 A1	27-11-2014	
		US 2015023967 A1	22-01-2015	
		UY 34453 A	28-06-2013	
		UY 34454 A	28-06-2013	
		WO 2013072406 A1	23-05-2013	
		WO 2013072415 A1	23-05-2013	
		ZA 201401615 B	30-08-2017	

WO 2018083204	A1	11-05-2018	AU 2017353427 A1	16-05-2019
			BR 112019008426 A2	03-09-2019
			CA 3041183 A1	11-05-2018
			CL 2019001198 A1	05-07-2019
			CN 110167964 A	23-08-2019
			EA 201990787 A1	30-12-2019
			EP 3535295 A1	11-09-2019
			JP 2020500181 A	09-01-2020
			KR 20190086477 A	22-07-2019
			SG 11201903359R A	30-05-2019
			US 2019263920 A1	29-08-2019
			WO 2018083204 A1	11-05-2018

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	31/5513(2006.01)	A 6 1 K	31/5513
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02
C 0 7 K	16/28 (2006.01)	C 0 7 K	16/28
C 0 7 K	16/46 (2006.01)	C 0 7 K	16/46
C 1 2 N	15/13 (2006.01)	C 1 2 N	15/13

(32)優先日 令和2年1月29日(2020.1.29)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 63/034,106

(32)優先日 令和2年6月3日(2020.6.3)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

セッツ アベニュー 250, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ
インコーポレイティド内

(72)発明者 アブジョーブ, エイダ

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 02139, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー
250, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコーポレイ
ティド内

(72)発明者 ブランケンシップ, ジョン

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 02139, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー
250, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコーポレイ
ティド内

(72)発明者 コナー, アヌラダ

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 02139, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー
250, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコーポレイ
ティド内

(72)発明者 ドスタレク, ミレク

スイス国, 4002 バーゼル, ポストファハ

(72)発明者 フレミング, トニー

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 02139, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー
250, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコーポレイ
ティド内

(72)発明者 ホームバーグ, ブライアン

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 02139, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー
250, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコーポレイ
ティド内

(72)発明者 ホン, コニー

アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 0 2 1 3 9，ケンブリッジ，マサチューセッツ アベニュー
2 5 0，ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコーポレイ
ティド内

(72)発明者 ファン，ルー

アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 0 2 1 3 9，ケンブリッジ，マサチューセッツ アベニュー
2 5 0，ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコーポレイ
ティド内

(72)発明者 ルー，ハイファイ

アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 0 2 1 3 9，ケンブリッジ，マサチューセッツ アベニュー
2 5 0，ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコーポレイ
ティド内

(72)発明者 バナッセ，ケー．ゲイリー ジェイ．

アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 0 2 4 8 1，ウェルズリー，グレン ロード 5 1

F ターム (参考) 4C076 AA12 BB11 CC50 DD09F DD51Z DD60Z DD67 EE23F FF16 FF61

4C085 AA13 AA14 BB01 BB11 DD62 EE01 GG02

4C086 AA01 AA02 BC56 GA16 MA02 MA04 MA52 NA05 ZB27 ZC20

ZC41 ZC75

4H045 AA10 AA30 CA40 DA76 EA20 FA74